



**Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica**

**OLEFINACIÓN C–H CATALIZADA POR PALADIO DE
COMPUESTOS AROMÁTICOS COORDINADA POR GRUPOS
DE AZUFRE COORDINANTES**

ALFONSO GARCÍA RUBIA

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González
Catedrático (UAM)

Dr. Ramón Gómez Arrayás
Profesor Titular (UAM)

Madrid, Marzo de 2012

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Catedrático Juan Carlos Carretero González y del Profesor Titular Ramón Gómez Arrayás.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación mediante los proyectos CTQ2006-01121 y CTQ2009-07791. Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPI asociada a proyecto).

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 Importancia de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.....	17
1.2 Reacción de olefinación de Mirozoki-Heck.....	19
1.3 Olefinación directa de enlaces C–H: reacción de Fujiwara-Moritani.....	21
1.4 Grupos directores en reacciones de funcionalización C–H.....	24
1.5 Antecedentes de nuestro grupo de investigación.....	30
1.6 Planteamiento inicial de la tesis doctoral.....	37
2. REACCIÓN DE ALQUENILACIÓN DE INDOLES Y PIRROLES.....	41
2.1. Importancia de los derivados de indoles y pirroles.....	43
2.2. Reacción de alquenilación C–H de indoles y pirroles.....	46
2.2.1. Olefinación C–H de indoles	
2.2.2 Olefinación C–H de pirroles	
2.3 Objetivos.....	56
2.4 Reacción de alquenilación regioselectiva de indoles.....	58
2.4.1 Síntesis de indoles con grupos potencialmente directores	
2.4.2 Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción	
2.4.2.1 Elección del grupo director: estudios iniciales	
2.5 Alcance estructural.....	67
2.5.1 Versatilidad en el alqueno	
2.5.2 Versatilidad en el componente indólico	
2.6 Extensión del método a la olefinación C–H de pirroles.....	75
2.6.1 Alcance estructural: sustitución en el pirrol	
2.7 Eliminación del grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas.....	82
2.7.1. Desprotección con Mg/MeOH	

2.7.2 Desprotección con Zn/NH ₄ Cl	
2.8 Interpretación mecanística	84
2.8.1 Experimentos cinéticos competitivos	
2.8.2 Determinación del efecto isotópico cinético intramolecular	
2.8.3 Intentos de aislar el paladaciclo	
2.9 Conclusiones	93
3. ALQUENILACIÓN DE ANILINAS Y ARILALQUILAMINAS	101
3.1. Importancia de los compuestos nitrogenados	101
3.2 Reacciones de olefinación C–H de aminas aromáticas	102
3.2.1 Olefinación C–H de anilinas	
3.2.2 Olefinación C–H de <i>N</i> -arilureas	
3.2.3 Olefinación C–H de <i>N</i> -sulfonilanilinas	
3.2.4 <i>Orto</i> -olefinación de acetanilidas catalizada por Rodio	
3.2.5 Olefinación C–H de aril alquilaminas	
3.3 Olefinación C–H de aril alquilaminas	
3.4 Objetivos	118
3.5 Reacción de <i>orto</i> -alquencilación de derivados de <i>N</i> -sulfonil anilinas	120
3.5.1 Síntesis de derivados de anilinas con grupos potencialmente directores	120
3.5.2 Reacción de olefinación: estudios de optimización	121
3.5.3 Generalidad estructural del proceso	128
3.5.3.1 Versatilidad en el alqueno	
3.5.3.2 Versatilidad en el anillo aromático de la anilina	
3.5.3.3 Versatilidad con respecto al grupo <i>N</i> -alquilo	
3.6 Olefinación de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-piridil)sulfonil aril-alquil-aminas	138
3.6.1 Derivados de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-piridil)sulfonil bencilaminas	
3.6.2 Extensión de la reacción a derivados de fenetilamina y γ -arilpropilamina	
3.7 Desprotección del grupo 2-piridilsulfonilo: acceso a esqueletos nitrogenados	149
3.8 Interpretación mecanística	151

3.9 Conclusiones.....	156
4. ALQUENILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ARENOS.....	161
4.1. Antecedentes.....	163
4.2. Objetivos.....	170
4.3 Optimización de la condiciones de reacción.....	172
4.4 Generalidad estructural de la reacción.....	181
4.4.1 Sustitución en el alqueno	
4.4.2 Sustitución en el anillo aromático del sulfóxido	
4.4.3 Reacción de doble <i>orto</i> -olefinación	
4.5. Aplicaciones sintéticas.....	192
4.5.1 Reducción y oxidación del grupo sulfinilo	
4.5.2 Obtención de tiofenoles alquilados	
4.5.3 Eliminación del grupo 2-piridilsulfinilo	
4.5.4 Síntesis formal de (<i>E</i>)-Resveratrol	
4.6. Interpretaciones mecanísticas.....	198
4.6.1 Estudios cinéticos competitivos	
4.6.2. Determinación del efecto isotópico intramolecular H/D	
4.6.3 Síntesis del complejo Sulfóxido-Pd	
4.7 Conclusiones.....	205
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	
5.1 Materiales y métodos.....	
5.2 Reacción de alquenilación de indoles y pirroles.....	
5.2.1 Procedimiento general para la síntesis de <i>N</i> -(2-piridil)sulfonyl indoles y pirroles	
5.2.2 Procedimiento general para la reacción de C–H alquenilación	
5.2.3 Procedimiento general para la desprotección con Mg: Obtención de <i>NH</i> -indoles y <i>NH</i> -pirroles C-2 alquilados	

- 5.2.4 Procedimiento general para la desprotección con Zn: Obtención de *NH* indoles y pirroles C-2 alquenilados
- 5.2.5 Estudios cinéticos competitivos
- 5.2.6 Efecto isotópico cinético
- 5.2.7 Síntesis de *N,N'*-bis(2-piridilsulfonil)-2,2'-biindolil
- 5.2.8 Síntesis de *N*-(2-Piridilsulfonil)-2-bromoindol (122)
- 5.3 Reacción de alquenilación de *N*-alquilsulfonil anilinas y *N*-metilarilalquilsulfonil aminas.....
- 5.3.1 Procedimiento general para la sulfonilación de *N*-Metil (*N*-butil o *N*-bencil) aminas y *N*-metilarilalquilaminas
- 5.3.2 Procedimiento general para la C–H alquenilación
- 5.3.3 Procedimiento general para la *N*-desulfonilación
- 5.3.4 Estudios cinéticos competitivos
- 5.3.5 Efectos isotópicos cinéticos intramolecular
- 5.4 Reacción de alquenilación de aril-2-piridilsulfóxidos.....
- 5.4.1 Procedimientos generales para la síntesis de aril-2-piridilsulfóxidos
- 5.4.2 Procedimiento general para la síntesis de 2-(arilsulfinil)piridinas
- 5.4.3 Procedimientos generales para la C–H alquenilación de 2-piridil sulfóxidos
 - 5.4.3.1 Procedimiento general para la C–H alquenilación del 2-piridil tioéter
 - 5.4.3.2 Procedimiento general para la C–H alquenilación de la 2-piridil sulfona
 - 5.4.3.3 Procedimientos generales para la C–H alquenilación de 2-piridil sulfóxidos
- 5.4.4 Reducción del grupo 2-piridilsulfóxido a 2-piridilsulfuro
- 5.4.5 Oxidación del grupo 2-piridilsulfóxido a 2-piridilsulfona
- 5.4.6 Procedimiento general para la reducción del grupo 2-piridilsulfóxido a tiol
- 5.4.7 Procedimiento general para la reacción de desulfinilación
- 5.4.8 Estudios cinéticos competitivos

5.4.9 Efecto isotópico cinético

5.4.10 Síntesis del complejo Pd-sulfóxido

5.4.11 Reacción del complejo Pd-Sulfóxido con acrilato de butilo

ANEXO I: PUBLICACIONES.....

En el CD adjunto se encuentran los siguientes anexos:

ANEXO II: DIFRACCIÓN DE RAYOS X.

ANEXO II-A: Difracción de rayos X del compuesto 118

ANEXO II-B: Difracción de rayos X del compuesto 404

ANEXO III: COLECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN.

ANEXO III-A: Espectros de RMN del capítulo 2

ANEXO III-B: Espectros de RMN del capítulo 3

ANEXO III-C: Espectros de RMN del capítulo 4

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

-**Ac**: acetilo.
- **AcOH**: ácido acético.
-**Ac₂O**: anhídrido acético.
-**Ar**: aril.
-**atm**: atmósfera.
-**Bn**: bencilo.
-**Boc**: *terc*-butoxicarbonilo.
-**Boc₂O**: anhídrido de *terc*butil dicarbonato
-***t*AmOH**: *terc*-amil alcohol.
-***t*BuOH**: alcohol *terc*-butílico.
-***n*-BuLi**: *n*-butil litio.
-***t*-BuLi**: *t*-butil litio.
-**°C**: grados centígrados.
-**c**: cuartete.
-**cat**: catalizador.
-**CC**: cromatografía en columna.
-**CCF**: cromatografía de capa fina.
-**cd**: cuádruple doblete.
-**Cosy**: COrrrelation SPectroscopy.
-**δ**: desplazamiento químico.
-**d**: doblete.
-**dd**: doblete.
-**ddd**: doblete de dobletes.
-**dddd**: doblete de doblete de dobletes.
-**DCE**: 1,2-Dicloroetano
-**DCM**: diclorometano.
-**DEPT**: Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer.
-**DMA**: Dimetilacetamida.
-**DME**: 1,2-Dimetoxietano

-**DMF**: dimetil formamida.
-**DMSO**: Dimetil sulfóxido.
-**dt**: doble triplete.
-**dc**: doble cuartete.
-**e.d**: exceso diastereomérico.
-**e.e**: exceso enantiomérico.
-**EMAR**: espectrometría de masas de alta resolución.
- **ESI**: Electrospray
-**Et**: etilo.
-**Et₃N**: trietilamina.
-**EWG**: Grupo atractor de electrones.
-**[F⁺]**: triflato de *N*-fluro-2,4,6-trimetilpiridinio.
-**IE**: Impacto electrónico
-**g**: gramo.
-**h**: hora.
-**Hz**: hertzio.
-**J**: constante de acoplamiento.
- **LDA**: Diisopropilamiduro de litio
-**m**: multiplete.
-**M**: molar (moles por litro).
-**Me**: metilo.
-**mg**: miligramo.
-**MHz**: megahertzio.
-**min**: minutos.
-**ml**: mililitros.
-**mmoles**: milimoles.
-**MS**: Tamiz molecular
-**Naft**: Naftilo
-**nOe**: efecto Nuclear Overhauser.

- Nu**: nucleófilo.
- Ph**: fenilo.
- Py**: piridina.
- RMN**: resonancia magnética nuclear.
- t**: triplete.
- t**: tiempo.
- T**: temperatura.
- t.a.**: temperatura ambiente.
- TFA**: ácido trifluoroacético.
- THF**: tetrahidrofurano.
- TMS**: Trimetilsililo
- Tol**: Tolilo
- Ts**: *p*-Toluenosulfonilo
- s**: singlete.

CAPÍTULO 1:

***INTRODUCCIÓN: REACCIÓN DE FUJIWARA-MORITANI Y
PRECEDENTES DE NUESTRO GRUPO INVESTIGADOR***

1.1 Importancia de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio

Hace menos de dos siglos, se creía que los compuestos orgánicos sólo podían ser preparados mediante procesos biológicos, gobernados por una “fuerza vital”.¹ Hoy en día, es posible preparar en el laboratorio numerosas moléculas de extrema complejidad estructural. La síntesis total de compuestos como la vitamina B12 o la palitoxina² son testimonios del extraordinario progreso de la síntesis orgánica. Sin embargo, a pesar de estos logros, los químicos orgánicos nos seguimos enfrentando a importantes desafíos. El concepto de la economía de átomos³ fue creado por Trost en la década de los 90 para enfatizar el hecho de que la mayoría de los procesos son altamente ineficaces y producen un impacto negativo en el medio ambiente. Por otro lado, el factor E,⁴ que proporciona una medida cuantificable de la eficacia química, muestra que por cada Kg de productos de química fina y compuestos farmacéuticos producidos se generan una cantidad de residuos entre 5 y 100 veces superior. Por consiguiente, el desarrollo de metodologías cada vez más eficaces y respetuosas con el medio ambiente es una de las máximas prioridades de los químicos sintéticos de hoy. La mejora de la sostenibilidad de un proceso implica maximizar el rendimiento, selectividad y seguridad, pero también minimizar el número de etapas necesarias y la generación de residuos. La catálisis homogénea proporciona una herramienta muy poderosa para lograr estos objetivos.

Entre las reacciones que más han contribuido a incrementar la eficacia de la síntesis orgánica se encuentran sin duda las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.⁵ Éstas han proporcionado un método revolucionario, hasta entonces impensable, para la construcción de enlaces C–C entre moléculas orgánicas en condiciones suaves y con niveles muy elevados de regio- y estereocontrol. Dicha tecnología se aplica hoy en día de forma rutinaria tanto en laboratorios de investigación como en procesos industriales para la construcción de moléculas complejas. De hecho, la concesión del Premio Nobel de Química de 2010 en partes iguales a los Profesores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi⁶ y Akira Suzuki⁷

¹ P. Y. Bruce, *Organic Chemistry*, Pearson Education, Upper Saddle River, NJ, 4th Ed. 1994.

² Para una revisión sobre síntesis total de moléculas complejas, véase: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, New York, 1996.

³ a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471. b) B. M. Trost *Angew Chem Int Ed*, **1995**, 34, 259.

⁴ R. A. Sheldon, *ChemTech*, **1994**, 38.

⁵ Para una revisión sobre reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd en síntesis total, véase: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.

⁶ E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738 (Nobel lecture).

⁷ A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6723 (Nobel lecture).

refleja el extraordinario impacto de este tipo de procesos en la síntesis de nuevos fármacos, agroquímicos y otros compuestos biológicamente activos,⁸ así como en ciencia de materiales.⁹ La Figura 1.1 recoge algunos productos que reflejan especialmente la compatibilidad con grupos funcionales y la importancia del empleo de condiciones suaves de reacción de estas estrategias. La síntesis total del agente anticanceroso Taxol (paclitaxel), en la que se emplea una reacción de Heck para crear el anillo de 8 miembros tricíclico que constituye el corazón de la estructura.¹⁰ La reacción de Heck también se ha utilizado para la construcción de un enlace estratégico en una síntesis de la morfina.¹¹ Por otra parte, el acoplamiento de tipo Negishi resultó clave en la síntesis del producto natural hennoxazol A, un compuesto antiviral de origen marino,¹² mientras que un acoplamiento de Suzuki ha constituido la etapa clave en la preparación del alcaloide de naturaleza bromoindólica drgmacidina F, con actividad antiviral.¹³

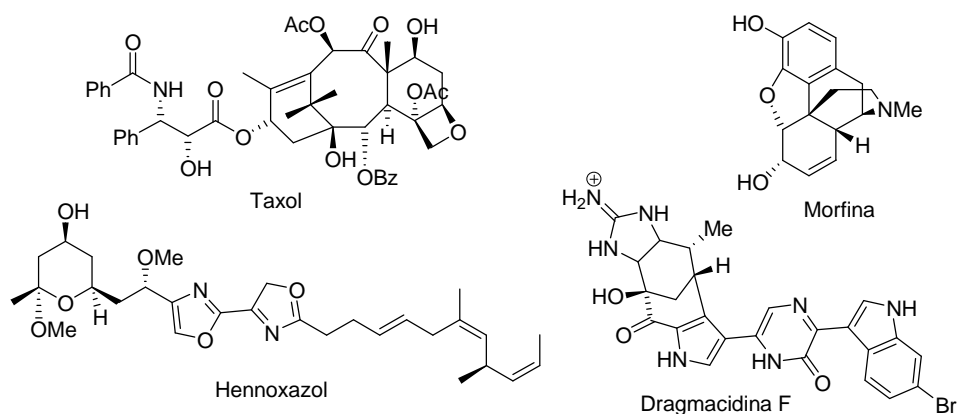


Figura 1.1: Moléculas cuya síntesis se basa en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd

⁸ Para revisiones sobre aplicaciones industriales de las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd: a) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 3027. b) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 1417.

⁹ X. Zhan, S. Barlow, S. R. Marder, *Chem. Commun.*, **2009**, 1948; y referencias allí citadas.

¹⁰ S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2843.

¹¹ C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11028.

¹² P. Wipf, S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 558.

¹³ N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9552.

1.2 Reacción de olefinación de Mirozoki-Heck

La reacción de olefinación de Heck constituye uno de los métodos más versátiles de formación de enlaces carbono-carbono,¹⁴ resultando muy atractiva para la producción industrial de productos de química fina.¹⁵ Además, se han desarrollado aplicaciones muy elegantes en el campo de la síntesis asimétrica¹⁶ o en la síntesis total de productos naturales complejos.¹⁷ En su forma más general, la reacción consiste en el acoplamiento catalizado por paladio entre un haluro de arilo y una olefina, para dar lugar al producto de arilación de la olefina.

El primer ejemplo de esta reacción fue descrito en 1971 por Mirozoki,¹⁸ que logró el acoplamiento entre yodoarenos y alquenos empleando PdCl_2 como catalizador y acetato potásico como base en MeOH a 105 °C. En enero de 1972, Heck¹⁹ publicó un procedimiento optimizado y mejorado de dicha reacción de acoplamiento, demostrando su carácter práctico y general. La reacción entre yodoarenos o bromoarenos y una olefina terminal podía llevarse a cabo en presencia de 1 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y una amina terciaria impedida como base para neutralizar el ácido HX generado como subproducto (Esquema 1.1). Este descubrimiento despertó un creciente interés en esta reacción, que ha experimentado un enorme desarrollo.²⁰

¹⁴ Revisiones bibliográficas sobre la reacción de Heck: a) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314. b) S. Bräse, A. de Meijere en *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, A. de Meijere, Eds.; John Wiley: Hoboken, N. J. **2002**. c) S. Bräse, A. de Meijere en *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: New York, **2004**.

¹⁵ J. G. De Vries, J. Can, *Chem. Comm* **2001**, *79*, 1086.

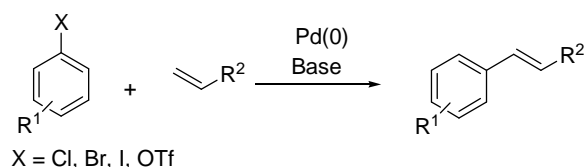
¹⁶ a) L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423. b) L. E. Overman, J. T. Link en *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; F. Diederich, P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. c) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

¹⁷ K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.

¹⁸ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

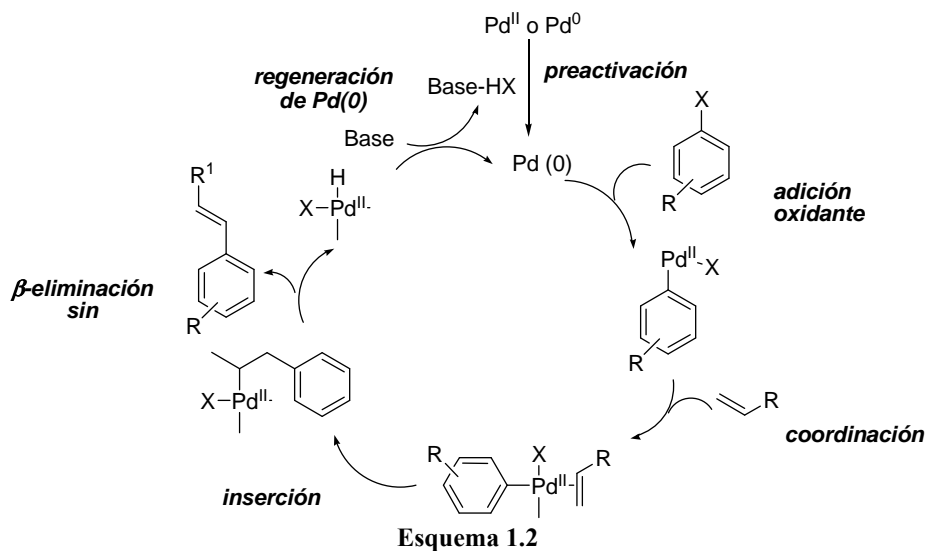
¹⁹ R. F. Heck, J. P. Nolley *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320.

²⁰ Una variante de la reacción de Mirozoki-Heck es la reacción de Heck oxidativa, que emplea ácidos (o ésteres) borónicos en lugar de haluros orgánicos. Esta variante oxidativa emplea catálisis de Pd^{II} , generándose los intermedios de tipo RPdX (R = arilo o alquenilo) mediante un proceso de transmetalación en lugar de adición oxidante. Por lo tanto, esta estrategia requiere la presencia de un reoxidante estequiométrico para regenerar la especie catalíticamente activa de Pd^{II} (por oxidación de la especie de Pd^0 liberada tras la β -eliminación de hidruro). Para una discusión mecanística reciente, véase: a) J. Yang, C. Zhang, C. Peng, C. Li, L. Wang, R. Chai, J. Lin *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4630. Para el uso de O_2 como oxidante terminal, véase: b) K. S. Yoo, C. H. Yoon, K. W. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16384 y c) P. A. Enquist, J. Lindh, P. Nilsson, M. Larhed, *Green Chem.* **2006**, *8*, 338-343.



Esquema 1.1

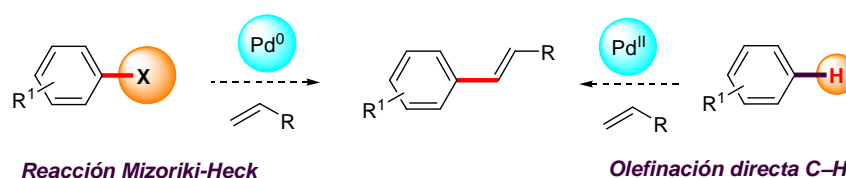
Aunque el mecanismo de la reacción de Heck se encuentra lejos de estar completamente establecido, sobre todo en lo que se refiere a la influencia de ligandos y aditivos, una propuesta mecanística aceptada de modo general se recoge en el Esquema 1.2. Antes de iniciarse el ciclo catalítico, la especie activa de Pd^0 es generada *in situ* a partir del complejo de Pd^{II} típicamente empleado como precatalizador (etapa de preactivación). Generalmente se emplean ligandos para estabilizar las especies catalíticamente activas en forma de PdL_2 . Las fosfinas han demostrado ser los más eficaces y versátiles, permitiendo controlar los niveles de reactividad y selectividad. La primera etapa del ciclo catalítico consiste en una adición oxidante de un haluro de arilo (o alqueno) al catalizador de Pd^0 para dar un intermedio de Pd^{II} ($\text{ArPd}^{\text{II}}\text{X}$). A continuación tiene lugar la coordinación de la olefina seguida de inserción migratoria para dar el complejo de carbopalladación. Una etapa de β -eliminación de hidruro conduce a la formación de la nueva olefina aril-sustituida y una especie de hidruro de paladio. La última etapa es la regeneración de la especie activa de Pd^0 mediante eliminación reductora de ácido HX , que es atrapado por la base.



1.3 Olefinación directa de enlaces C–H: reacción de Fujiwara-Moritani

A pesar de su extraordinaria versatilidad, la reacción de Heck presenta una importante limitación: requiere la preactivación del sustrato orgánico en forma de derivado halogenado. La formación de estas especies intermedias preactivadas implica generalmente, a su vez, varias etapas de síntesis y puede resultar muy difícil en el contexto de la síntesis total de moléculas complejas. Por otra parte, es necesario el empleo de cantidades estequiométricas de una base para regenerar el Pd^0 , lo que conduce a la formación de grandes cantidades de sales de haluro como subproductos, especialmente en procesos a gran escala.

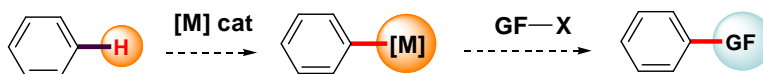
Estos inconvenientes han motivado el desarrollo de alternativas a la reacción de Heck que minimicen la generación de residuos. En este sentido, el empleo de sustratos de partida que no requieran una activación previa, es decir, *la funcionalización de enlaces C–H*, tendría un extraordinario interés y reduciría considerablemente el impacto ambiental dado su mayor economía de átomos (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

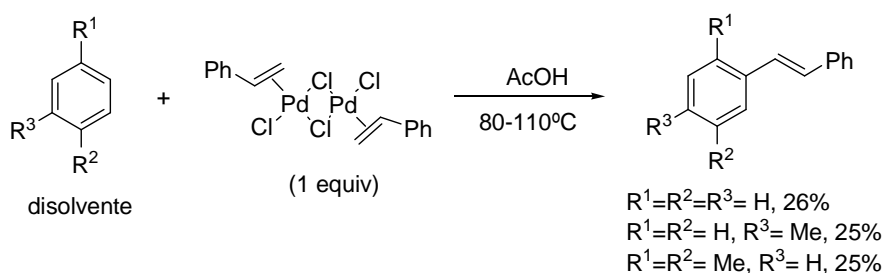
La funcionalización directa de enlaces C–H constituye un desafío en síntesis orgánica ya que implica superar la escasa reactividad intrínseca de este tipo de enlaces, que poseen valores de pK_a (superiores a 35) y energías de disociación (375-450 Kcal/mol) muy elevadas, además de no poseer ni orbitales HOMO de baja energía ni orbitales LUMO de alta energía. Ello se ha logrado mediante el empleo de metales de transición (M). Así, la catálisis metálica hace posible convertir enlaces C–H en especies más reactivas C–M que pueden convertirse en nuevos grupos funcionales bajo condiciones suaves de reacción. Este proceso recibe el nombre de **funcionalización directa o C–H**²¹ (Esquema 1.4).

²¹ Para revisiones bibliográficas recientes sobre funcionalización C–H, véase: a) R. Giri, B. F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J. Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3242; b) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147; d) T. Satoh, M. Miura, *Chem.–Eur. J.* **2010**, 16, 11212; e) C. L. Sun, B. J. Li, Z. J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677; f) Daugulis, O. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 57; g) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1885; h) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215; i) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1780; j) S. H. Cho, J.



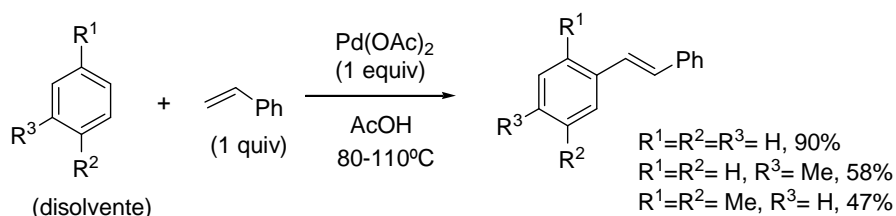
Esquema 1.4

En 1967, Y. Fujiwara e I. Moritani describieron que cuando se calentaba el complejo dimérico preformado entre el estireno y cloruro de paladio(II) en benceno, tolueno o *p*-xileno, en presencia de AcOH, se obtenían, aunque con muy bajos rendimientos, los correspondientes productos de arilación (tipo Heck) del estireno, es decir, *trans*-estilbeno, *trans*-4-metilestilbeno o *trans*-2,5-dimetilestilbeno (Esquema 1.5).²²



Esquema 1.5

Posteriormente se descubrió que la arilación de estireno tenía lugar de forma más eficaz en presencia de cantidad estequiométrica de Pd(OAc)₂ en lugar del complejo PdCl₂-estireno.²³ En concreto, cuando se calentaron a reflujo de benceno/AcOH cantidades equimolares de estireno y Pd(OAc)₂ se obtuvo *trans*-estilbeno con un 90% de rendimiento. El empleo de tolueno o *p*-xileno condujo a los correspondientes *trans*-estilbenos con rendimientos más moderados (58 y 47%, respectivamente, Esquema 1.6).



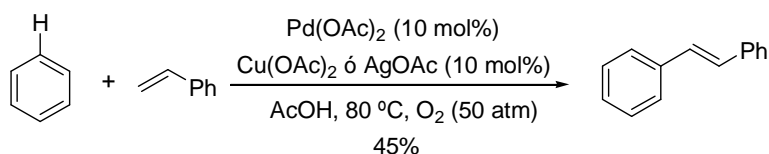
Esquema 1.6

Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5068; k) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315; l) J. Le Bras, J. Muzart *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1170.

²² a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119. b) Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 4819.

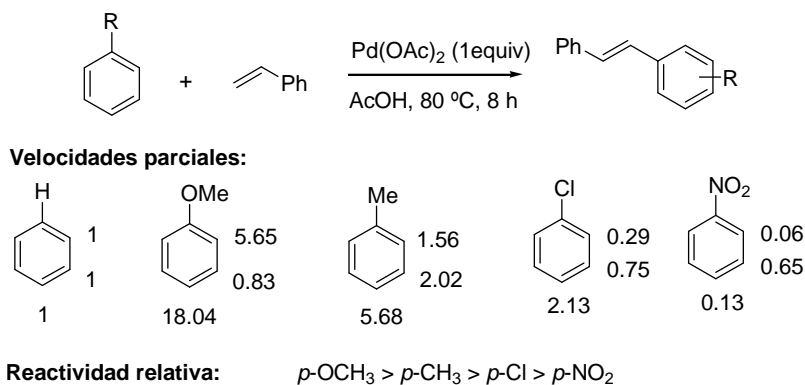
²³ a) Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 633. b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166.

El mismo grupo investigador desarrolló una variante catalítica [10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$] de esta reacción empleando cantidades subestequiométricas (10 mol%) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ o AgOAc , en combinación con O_2 como oxidante terminal.²⁴ Por ejemplo, el estireno reaccionó con benceno (disolvente) en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) bajo 50 atmósferas de O_2 para dar *trans*-estilbena con un 45% de rendimiento (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

Para conocer el efecto director de los sustituyentes en esta reacción se llevaron a cabo estudios cinéticos con compuestos aromáticos diferentemente sustituidos (Esquema 1.8).²⁵ Grupos fuertemente dadores de electrones, como por ejemplo un grupo OMe dirigen la sustitución a *orto* y *para*, mientras que grupos fuertemente atractores de electrones como un grupo nitro dirigen la sustitución a la posición *meta*. Grupos menos activantes o desactivantes como el metilo o cloro, proporcionaron mezclas de regioisómeros menos selectivas. Además se observó una fuerte influencia de la naturaleza electrónica del anillo aromático en la velocidad de reacción: los sustratos más ricos en electrones reaccionaban más rápidamente que los compuestos electrónicamente desactivados (Esquema 1.8).



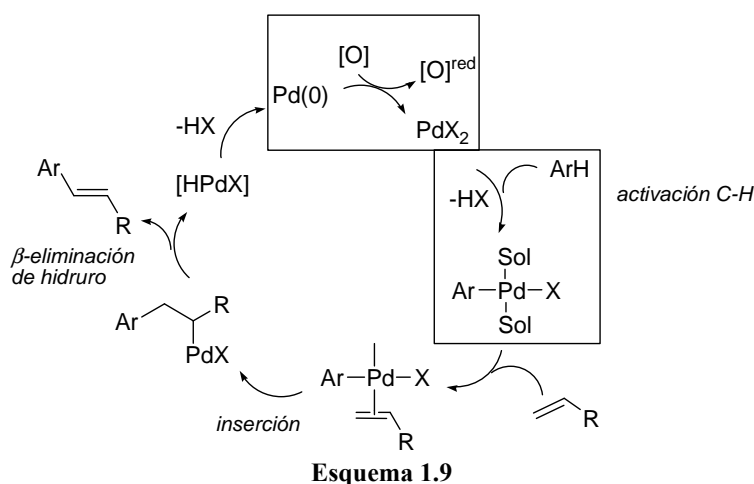
Esquema 1.8

²⁴ a) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166.

b) Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 3863.

²⁵ Y. Fujiwara, I. Moritani, R. Asano, *Tetrahedron*, **1969**, 25, 4815.

Con estos resultados, el grupo de Fujiwara-Moritani propuso el ciclo catalítico mostrado en el Esquema 1.9, que cuenta como etapa clave una paladación electrófila del compuesto aromático con la sal de paladio(II) altamente electrófila (via S_EAr) para generar una especie solvatada de arilpaladio(II). Dicha especie evoluciona por coordinación al alqueno, seguida de la inserción en el enlace Pd-C_{Ar}. El intermedio carbopaladación sufre a continuación una rápida β -eliminación de hidruro conduciendo al producto de olefinación del areno junto con un hidruro de paladio(II), que descompone por eliminación reductora generando ácido (acético si X = OAc) y Pd⁰. Finalmente, el Pd⁰ es oxidado a Pd^{II}, que se reincorpora al ciclo catalítico.



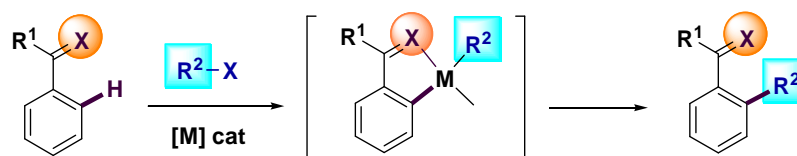
Como se verá en los siguientes capítulos de la presente Tesis Doctoral, estos trabajos pioneros han desencadenado una intensa actividad investigadora en la reacción de olefinación directa de arenos, conocida como la *reacción de Fujiwara-Moritani* (o reacción de Heck deshidrogenativa).²¹

1.4 Grupos *orto*-directores en reacciones de funcionalización C–H

Aunque estos primeros ejemplos constituyen una importante demostración de que es posible la olefinación C–H en presencia de cantidades catalíticas de paladio, también ilustran dos grandes limitaciones que presenta esta estrategia: escasa reactividad (generalmente se obtienen rendimientos bajos en presencia de un gran exceso de sustrato) y pobre regiocontrol.

²¹ 1) J. Le Bras, J. Muzart *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170.

Para solucionar estos problemas, la gran mayoría de las metodologías descritas se basan en el empleo de sustratos de partida con un grupo funcional próximo capaz de coordinarse al metal (grupo director, por ej., grupos carbonilo, iminas o heterociclos nitrogenados). Esta preasociación del sustrato a la especie metálica reactiva permite convertir un proceso intermolecular en pseudointramolecular, lo que se traduce en una importante aceleración del proceso. Además, el grupo director asiste en la carbometalación de un enlace C–H adyacente, proporcionando así una elevada regioselectividad. (Esquema 1.10). Sin embargo, muchas moléculas de interés no poseen tal grupo funcional, lo que compromete en gran medida las posibles aplicaciones sintéticas de estas metodologías. Por lo tanto, existe en la actualidad una intensa búsqueda de grupos directores que, además de proporcionar una elevada reactividad y selectividad, sean fácilmente introducidos y eliminados en el sustrato que sufre la transformación.



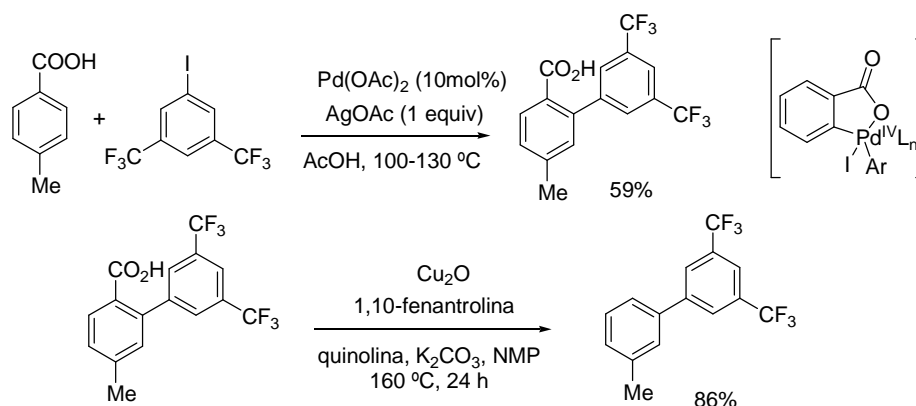
Esquema 1.10

A continuación se ilustra este concepto de *reacciones de funcionalización C–H asistidas por grupos directores fácilmente eliminables* con algunos ejemplos bibliográficos destacados.

El grupo de Daugulis²⁶ ha utilizado el grupo carboxílico como director en la reacción de *orto*-arilación de ácidos benzoicos (Esquema 1.11). El acoplamiento con yoduros arílicos se logró empleando Pd(OAc)₂ como catalizador en ausencia de ligando y utilizando cantidades estequiométricas de acetato de plata como oxidante, presumiblemente a través de un ciclo catalítico Pd^{II}/Pd^{IV}. La reacción también tuvo lugar con cloroarenos, si bien en este caso fue necesario el uso de un ligandos fosfina muy voluminosos como ligandos. La eliminación del grupo director carboxilato se efectuó siguiendo el protocolo descrito por Goossen y col.,²⁷ que implica descarboxilación promovida por Cu₂O/quinolina en NMP.

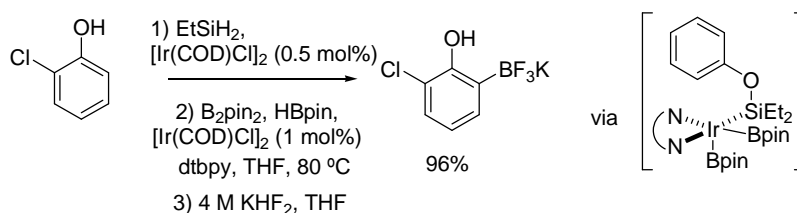
²⁶ H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.

²⁷ Para una revisión bibliográfica, véase: L. Goossen, N. Rodríguez, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5030.



Esquema 1.11

La función dimetilhidrosililo ha sido empleada por Boebel y Hartwig²⁸ como grupo director en la *orto*-borilación catalizada por Ir de arenos, fenoles y *N*-alquilanilinas. La reacción tiene lugar con completo *orto*-regiocontrol en las condiciones mostradas en el Esquema 1.12. El mecanismo implica la formación de un enlace Ir–Si en lugar de la formación de un intermedio de tipo silaborano. La ruptura del grupo director sililado se efectúa fácilmente con una fuente de iones fluoruro.



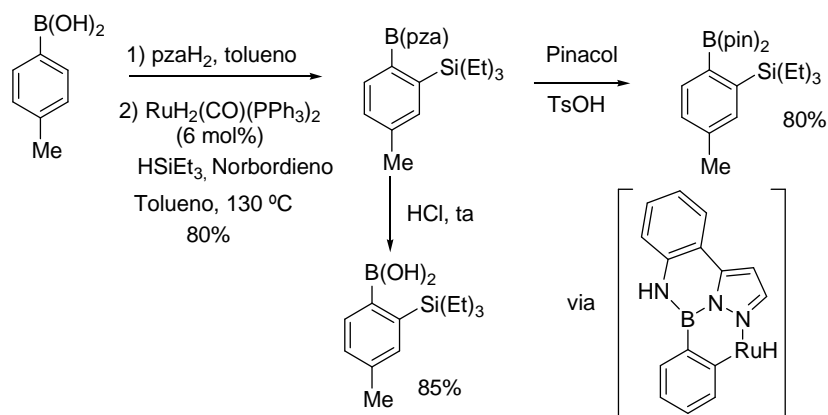
Esquema 1.12

Los grupos directores basados en un átomo de nitrógeno coordinante son de uso muy común en reacciones de funcionalización C–H. Así, por ejemplo, el grupo 2-pirazol-5-ilanilina (pzaH₂) ha sido utilizado por el grupo de Suginome²⁹ como un grupo fácilmente introducible y eliminable para la *orto*-funcionalización C–H de compuestos aromáticos (Esquema 1.13). La *orto*-sililación de ácidos arilborónicos con trietilsilano catalizada por rutenio tuvo lugar con buenos rendimientos y completo regiocontrol. La reacción es aplicable a sistemas aromáticos con sustituyentes dadores o atractores de electrones. El grupo director

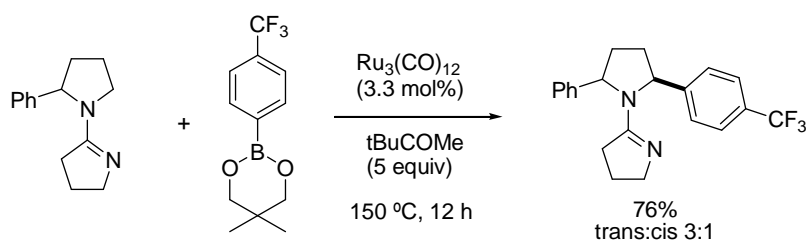
²⁸ T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534.

²⁹ H. Ihara, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502.

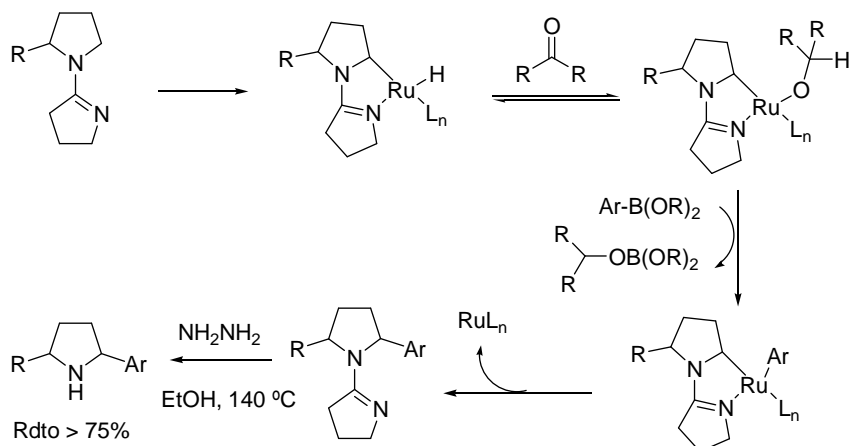
se introduce por condensación del ácido borónico con la 2-pirazol-5-ilanilina, y puede eliminarse de los productos finales y recuperarse fácilmente en condiciones ácidas.



En 2006 Sames y col. describieron la *orto*-arilación catalizada por rutenio de pirrolidinas 2-sustituidas con ésteres borónicos usando un grupo director amidina (Esquema 1.14). Dicho grupo facilita la inserción del metal en el enlace C–H sp^3 , generando un hidruro de rutenio que es transformado en el correspondiente complejo metal-arilo a través de un intermedio metal-alcóxido. El nuevo enlace C–C se forma por eliminación reductora regenerándose el catalizador de rutenio (Esquema 1.15).³⁰ La reacción transcurre con buenos rendimientos y diastereoselectividades, pudiendo utilizarse una gran variedad de aril y heteroaril boronatos. La eliminación de la función amidina es posible, aunque bajo condiciones relativamente energéticas.



³⁰ S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14220.



Esquema 1.15

La unidad metal-coordinante 2-piridilo ha sido ampliamente utilizada como grupo director en reacciones catalizadas por metales de transición.³¹ Por ejemplo, el grupo dimetil(2-piridil)sililo ha sido popularizado por el grupo de Yoshida, que lo ha utilizado extensamente en un buen número de transformaciones.³² El grupo de Gervorgyan ha empleado más recientemente el grupo análogo diisopropil(2-piridil)sililo en procesos de funcionalización C-H de sistemas aromáticos. En concreto, ha resultado muy eficaz en la *orto*-aciloxilación³³ y *orto*-halogenación³⁴ de arenos catalizadas por Pd^{II}. La reacción en presencia de 2 equivalentes de PhI(OR)₂ (R = Ac, Piv), en combinación con 1 equivalente de AgOAc como sistema oxidante, proporciona una variedad de compuestos aromáticos acetoxilados y pivaloxilados con buenos rendimientos (Esquema 1.16a). Por otra parte, la combinación de PhI(OAc)₂ (1.5 equiv) con 2 equivalentes de NXS (X = Cl, Br, I) conduce a los productos de mono-*orto*-halogenación con excelentes niveles de reactividad y selectividad (Esquema

³¹ Para ejemplos sobre el empleo de grupos 2-piridilo en reacciones catalizadas por metales de transición, véase por ejemplo: a) S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7599. b) S. Nakamura, H. Sano, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5565. c) H. Tatamidani, K. Yokota, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2519. d) P. H. Bos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4219. e) P. H. Bos, B. Macia, M. A. Fernandez-Ibanez, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 47. f) J.-N. Desrosiers, W. S. Bechara, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2315.

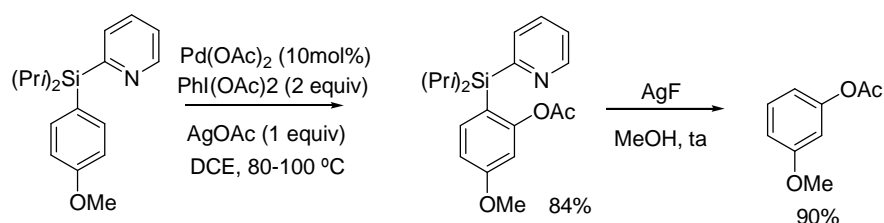
³² Para una revisión bibliográfica: K. Itami, K. Mitsudo, T. Nokami, T. Kamei, T. Koike, J.-I. Yoshida, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*, 105. Ejemplos más recientes: a) T. Kamei, K. Itami, J.-I. Yoshida, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1824; c) K. Itami, Y. Ohashi, J.-I. Yoshida *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2778.

³³ N. Chernyak, A. S. Dudnik, C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8270.

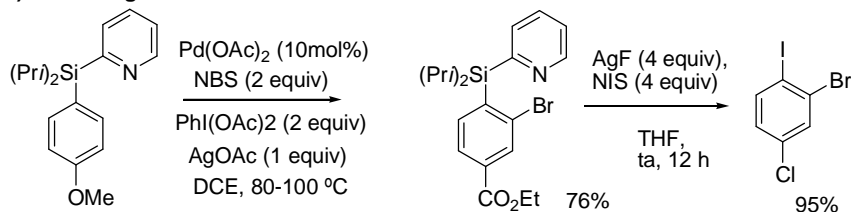
³⁴ A. S. Dudnik, N. Chernyak, C. Huang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8729.

1.16b). El grupo 2-piridilsililo puede eliminarse fácilmente mediante tratamiento con AgF, pero también puede transformarse en otros grupos funcionales de gran valor sintético tales como un ioduro o un boronato. Asimismo, el grupo diisopropil(2-piridil)sililo participa en reacciones de acoplamiento de tipo Hiyama-Denmark con yodoarenos, permitiendo el acceso a derivados de biarilo funcionalizados.

a) orto-acetoxilación



b) orto-halogenación

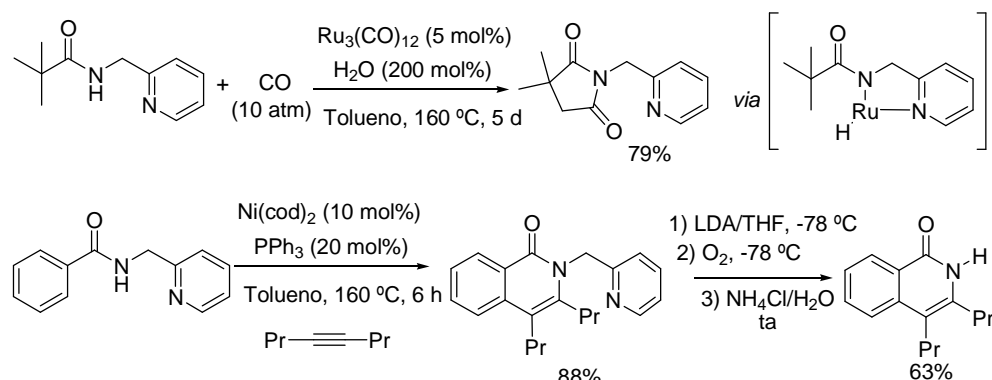


Esquema 1.16

Finalmente, Chatani y col. han empleado el grupo *N*-(2-piridil)metilo como grupo director en procesos de funcionalización C–H como la cicloadición oxidativa de amidas aromáticas con alquinos catalizada por níquel³⁵ (Esquema 1.17a). Esta reacción representa el primer ejemplo de *orto*-funcionalización directa de sistemas aromáticos empleando catálisis por complejos de níquel. Este mismo concepto se ha extendido a la carbonilación de enlaces $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ no activados de amidas alifáticas, en este caso empleando $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ como catalizador (Esquema 1.17b).³⁶ La activación tiene lugar selectivamente sobre grupos metilo frente a metilenos, y tolera una variedad de grupos funcionales. En ambos casos, la presencia de la unidad de 2-piridilmetilamino es crucial para que la reacción tenga lugar, coordinándose al metal a través de los nitrógenos de la función amida y piridínico. La eliminación del grupo director del producto se logró por tratamiento con LDA y posterior burbujeo de O_2 seguido de hidrólisis para dar la isoquinolona-*NH* con buen rendimiento.

³⁵ H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14952.

³⁶ N. Hasegawa, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8070.



Esquema 1.17

1.6 Antecedentes de nuestro grupo de investigación

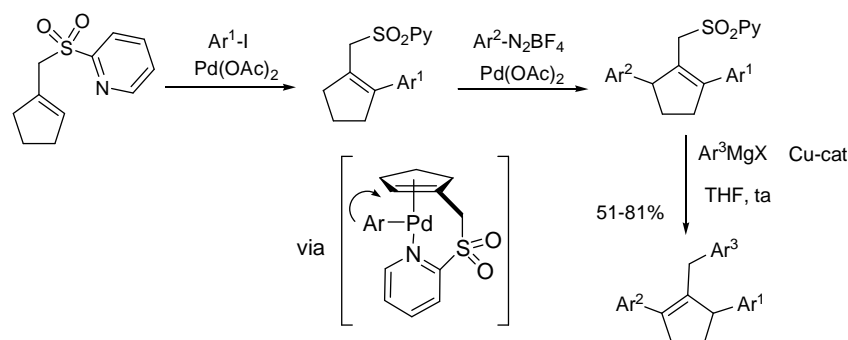
En 2004 nuestro grupo comenzó a explorar el potencial de unidades heteroarilsulfonilo [especialmente el grupo (2-piridil)sulfonilo] como grupo director coordinante en reacciones catalizadas por metales de transición. Se ha encontrado que la reactividad que confiere dicho grupo a sulfonas insaturadas y *N*-sulfonil iminas es drásticamente superior a la observada con los habituales grupos tosilo o fenilsulfonilo. Esta estrategia posee un efecto dual: el grupo heteroarilsulfonilo produce un incremento de la reactividad y estereoselectividad debido a la preasociación del catalizador metálico al heteroátomo coordinante (nitrógeno piridínico), y puede ser eliminado fácilmente mediante una simple reacción de desulfonilación, funcionando así como un *grupo activante temporal*.

Un ejemplo relevante de reacción controlada por la unidad 2-piridilsulfonilo es la multiarilación de sulfonas alílicas mediante secuencias de reacción de Heck/sustitución alílica catalizada por cobre.^{37,38} Como se muestra en el Esquema 1.18, dichos sistemas constituyen una excelente plataforma para la construcción regiocontrolada de moléculas poliariladas con un elevado grado de complejidad estructural y estéricamente congestionadas. La quelación del metal con el nitrógeno piridínico parece jugar un papel crítico, como lo

³⁷ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1.

³⁸ Para la arilación de Heck de 2-(*N,N*-dimetilamino)fenil sulfonas α,β -insaturadas, véase: a) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1291. b) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511. c) I. Alonso, M. Alcami, P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4576. Para la apertura *anti* de *N*-(2-piridil)sulfonil azabenzonorbornadienos con cupratos, véase: d) R. Gómez Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2005**, 7, 219. e) R. Gómez Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Synthesis* **2006**, 1205.

demuestra el hecho de que los correspondientes fenilsulfonil- o tosil-derivados son escasamente reactivos o inertes, incluso bajo condiciones más severas de reacción. La eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo mediante sustitución alílica catalizada por cobre con reactivos de Grignard permite la creación de 3 enlaces C–C con formación regiocontrolada de cicloalquenos polisustituídos con gran congestión estérica.

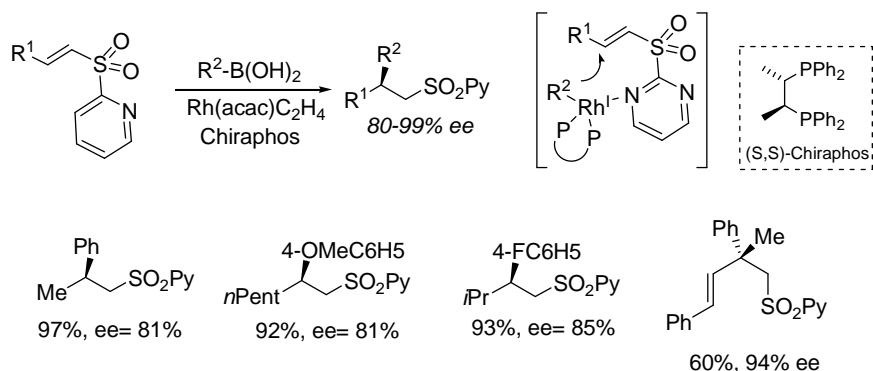


Esquema 1.18

Por otra parte, la combinación del grupo (2-piridil)sulfonilo con un catalizador organometálico quiral ha permitido el desarrollo de procesos novedosos de catálisis asimétrica. Así, hemos descrito el primer procedimiento catalítico para la adición conjugada de nucleófilos carbonados a sulfonas α,β -insaturadas.³⁹ Un barrido exhaustivo permitió identificar el grupo (2-piridil)sulfonilo como auxiliar coordinante más adecuado y el (*S,S*)-Chiraphos como ligando quiral óptimo en la adición conjugada de ácidos borónicos a vinil sulfonas catalizado por Rh (3 mol%). Los productos de adición se obtuvieron con excelentes rendimientos y buenos excesos enantioméricos (76-92% ee, Esquema 1.19). El método es aplicable a sustratos tanto de configuración *E* como *Z* y admite una amplia variedad de sustituyentes en la posición β de la sulfona, así como en el ácido borónico. La eliminación del grupo sulfonilo mediante una reacción de olefinación de tipo Julia-Kocienski abre una nueva vía de acceso a alquenos sustituidos en la posición alílica ópticamente activos. Esta metodología se ha extendido a la construcción de centros estereogénicos cuaternarios mediante adición enantioselectiva de ácidos borónicos a (2-piridil)sulfonas α,β -insaturadas- β,β -disustituídas (88-99% ee).⁴⁰

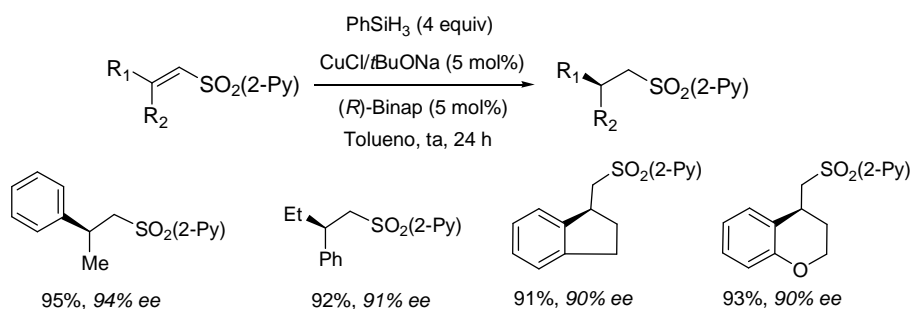
³⁹ a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3195. b) P. Mauleón, I. Alonso, M. Rodríguez Rivero, and J. C. Carretero, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9924.

⁴⁰ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.



Esquema 1.19

Otra importante reacción que rivaliza con la adición conjugada catalítica asimétrica es la reducción conjugada enantioselectiva catalizada por cobre de sistemas aceptores de Michael β,β -disustituidos.⁴¹ Nuestro grupo investigador ha sido pionero en incorporar las vinil sulfonas al arsenal de sistemas α,β -insaturados (ésteres, cetonas, enamidas, nitrilos y nitroderivados) que experimentan esta reacción.⁴² Nuevamente el empleo del grupo (2-piridil)sulfonilo permitió vencer el menor carácter aceptor de Michael de las vinil sulfonas en comparación con los compuestos carbonílicos α,β -insaturados (Esquema 1.20). En presencia de $\text{CuCl}/t\text{BuONa}/\text{Binap}$ como sistema catalítico (5 mol%) y PhSiH_3 como fuente de hidruro se efectuó la reducción de una amplia variedad de sulfonas β -alquil- β -aril-sustituidas y β,β -dialquil-sustituidas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (ambos valores típicamente por encima del 90%).

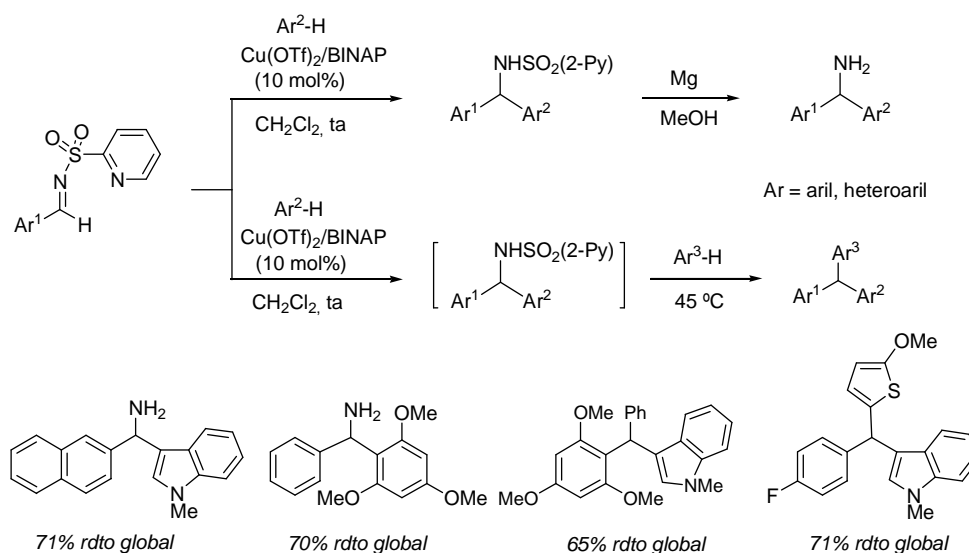


Esquema 1.20

⁴¹ Para el primer precedente de esta metodología sobre ésteres α,β -isaturados, véase: D. H. Apella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473. Para una revisión bibliográfica: S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498.

⁴² T. Llamas, R. Gómez Arrayás, and J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3329.

Este concepto se ha extendido a reacciones de *N*-(heteroaril)sulfonyl iminas coordinantes. Estos nuevos electrófilos han demostrado ser extremadamente reactivos, en comparación con las tradicionales *N*-tosil iminas. Un ejemplo es el desarrollo de un método muy general de síntesis de diaril aminas y alquil aril aminas basado en la reacción de Friedel-Crafts de *N*-(2-piridil)sulfonyl iminas catalizada por especies de Cu^{II}-Binap.⁴³ La presencia del grupo coordinante resulta clave para obtener el producto de monoaddición, mientras que otros grupos sulfonyl como el *N*-tosilo conducen exclusivamente a los productos de doble adición en idénticas condiciones.⁴⁴ El alcance estructural es muy amplio con respecto a la imina y al nucleófilo, tolerando una amplia variedad de derivados aromáticos y heteroaromáticos (Esquema 1.21). La desprotección de las sulfonamidas resultantes se efectúa de forma muy eficaz en condiciones suaves.



Esquema 1.21

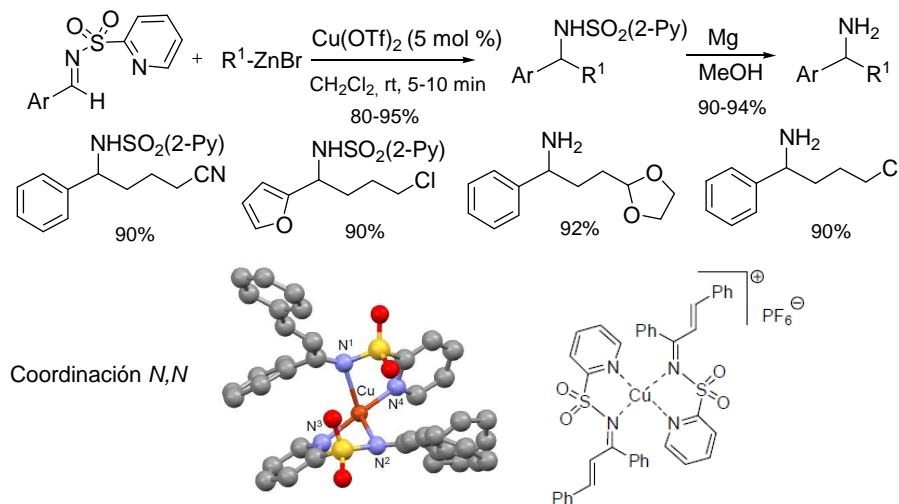
Este método permite una segunda reacción de sustitución electrófila aromática con un compuesto nucleófilo ($\text{Ar}^3\text{-H}$) promovida por el mismo ácido de Lewis. Esta adición secuencial de dos restos aromáticos a la *N*-(2-piridinilsulfonyl) imina de partida representa la primera síntesis en una etapa de triarilmetanos no simétricos. Cálculos teóricos DFT de la

⁴³ J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 629.

⁴⁴ Véase, por ejemplo: a) J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443. b) B. Ke, Y. Qin, Q. He, Z. Huang, F. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1751.

segunda reacción de Friedel-Crafts han mostrado que la diferente reactividad mostrada por la *N*-(2-piridil)sulfonyl imina podría deberse al diferente modo de coordinación de esta imina al metal, diferente a los derivados *N*-tosilados.⁴⁵

Esta estrategia se ha aplicado al desarrollo del primer método general de alquilación directa de iminas con haluros de alquilzinc,⁴⁶ un tipo de reactivos alquilantes muy atractivo debido a su fácil preparación, gran disponibilidad comercial y elevada compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales, pero escasamente reactivo.⁴⁷ Tan sólo 1-5 mol % de Cu(OTf)₂ fue suficiente para catalizar la adición de una gran variedad de reactivos bromoalquilzinc funcionalizados a *N*-(2-piridinil)sulfonyl aril- y heteroaril iminas (Esquema 1.22). El carácter *N,N*-bidentado de las 2-piridilsulfonyl iminas se demostró inequívocamente mediante difracción de rayos X de un complejo de Cu^I de la 2-piridilsulfonyl imina de la chalcona, lo que explica la inusual reactividad y diferente estereoselectividad exhibida por este tipo de iminas, en comparación con las habituales *N*-tosil iminas. La desprotección del grupo sulfonamida se llevó a cabo en condiciones reductoras muy suaves, compatibles con grupos funcionales sensibles.



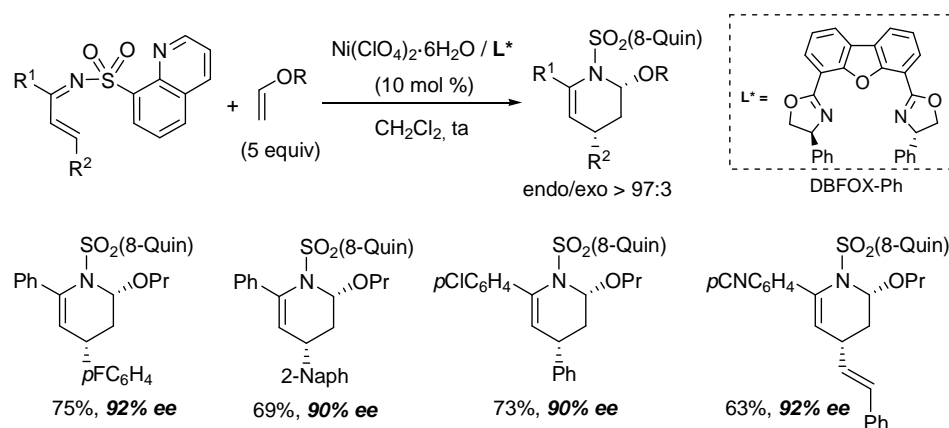
Esquema 1.22

⁴⁵ I. Alonso, J. Esquivias, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6401

⁴⁶ J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 9257.

⁴⁷ Nuestro grupo también ha descrito la adición conjugada asimétrica catalizada por cobre de reactivos de dialquilzinc a cetiminas α,β -insaturadas (80-90% rdto, 70-80% ee): J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero *J. Org. Chem.* **2005**, 68, 8120.

La elevada reactividad que confiere el grupo *N*-(8-quinolil)sulfonilo ha hecho posible el desarrollo del primer ejemplo de reacción de Diels-Alder de demanda inversa de 1-azadienos con olefinas ricas en electrones catalizado por ácidos de Lewis quirales.⁴⁸ Hasta la fecha esta reacción requería condiciones muy enérgicas (elevadas temperaturas o alta presión) debido a la escasa reactividad de los 1-azadienos, lo que ha dificultado el desarrollo de versiones asimétricas.⁴⁹ Entre los numerosos catalizadores quirales estudiados, la combinación $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /DBFOX-Ph (10 mol %) ha proporcionado los mejores resultados, obteniéndose las correspondientes piperidinas con buenos rendimientos, excelentes *endo*-selectividades y elevados excesos enantioméricos (típicamente 80-91% ee, Esquema 1.23).



La reacción de *N*-(8-quinolil)sulfonil aldiminas con iminas derivadas de glicinato catalizada por complejos de Cu^{I} -Fesulphos (10 mol%) en presencia de cantidades catalíticas de Et_3N (10 mol%) ha proporcionado un método de síntesis de α,β -diaminoácidos ortogonalmente protegidos (Esquema 1.24),⁵⁰ que es una unidad estructural relevante en química médica y presente en el esqueleto fundamental de productos naturales.⁵¹ El método

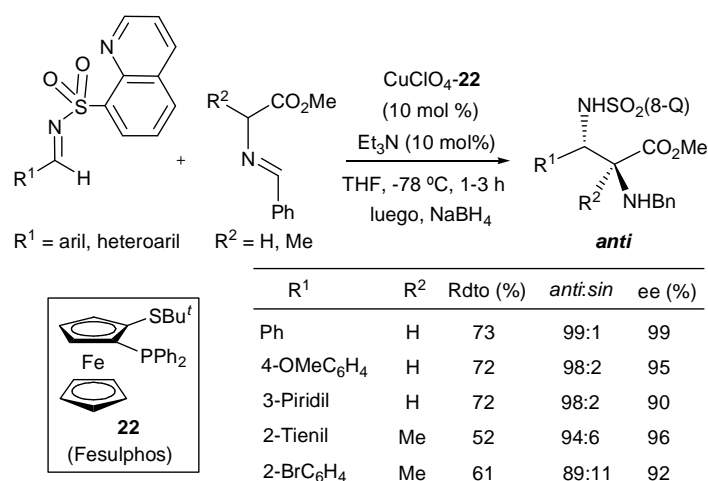
⁴⁸ J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1480.

⁴⁹ La presencia de un grupo éster en la posición 4 del 1-azadieno ha permitido el desarrollo de la una variante asimétrica de este proceso empleando auxiliares quirales: Clark, R. C.; Pfeiffer, S. S.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2587.

⁵⁰ a) J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 16150.

⁵¹ a) A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3167. b) A. Ting and S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797. c) R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1940.

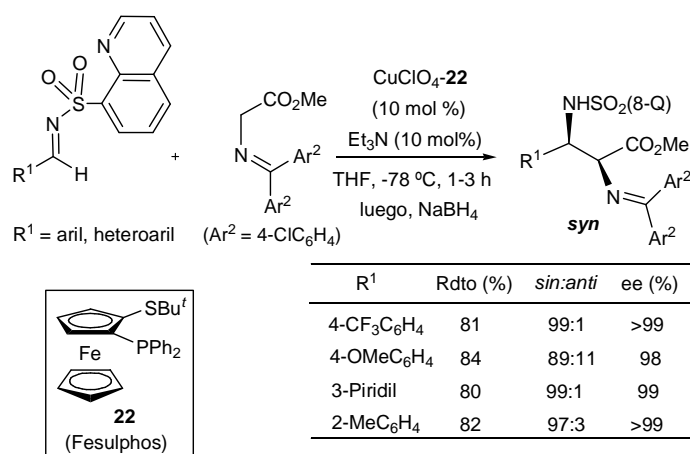
permite la construcción de derivados con un centro estereogénico tetrasustituido en el C- α , utilizando como pronucleófilos derivados de alanina. Una variedad de aril- y heteroaril aldiminas electrófilas han proporcionado elevados niveles de *anti*-diastereocontrol e inducción asimétrica (típicamente por encima del 90%), incluyendo la imina derivada del 3-piridinocarboxaldehído que presenta un centro básico. La desprotección de los dos grupos amino puede realizarse de forma secuencial en condiciones suaves.



Esquema 1.24

Una modificación de las propiedades estéricas y electrónicas del derivado de glicina empleado como pronucleófilo ha hecho posible una inversión de la diastereoselectividad de *anti* a *syn*, manteniendo la elevada inducción asimétrica del proceso. Así, se ha logrado el acceso a derivados de α,β -diamino ácidos de configuración *syn* con elevadas diastereoselectividades y excesos enantioméricos a partir de cetiminas de ésteres de glicinato derivadas de benzofenonas pobres en electrones (Esquema 1.25).⁵²

⁵² J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1153.



Esquema 1.25

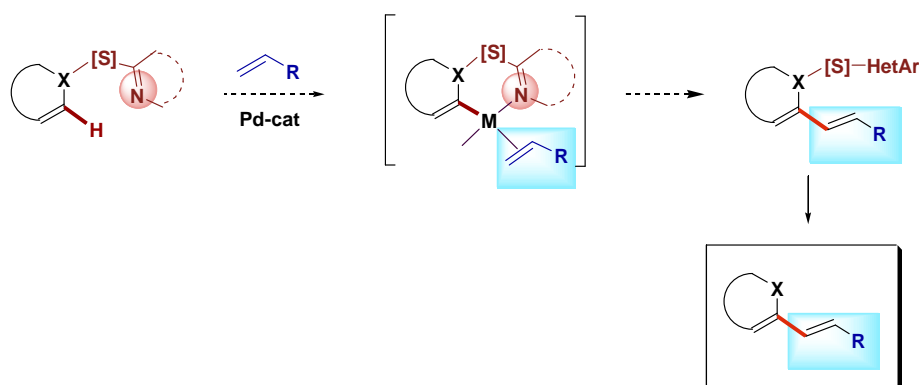
1.7 Planteamiento inicial de la tesis doctoral

La reacción de Fujiwara-Moritani está recibiendo un interés creciente como un método muy directo y eficaz para la introducción de complejidad estructural en compuestos orgánicos a partir de precursores simples no preactivados. Sin embargo, aun existen importantes limitaciones que hacen que esta reacción aún se encuentre lejos del nivel de aplicabilidad de la reacción de Mirozoki-Heck. Además restricciones en el alcance estructural en ambos componentes de la reacción de acoplamiento, muy frecuentemente los grupos directores empleados para promover la carbometalación de un enlace C–H próximo son difíciles de eliminar del sustrato, comprometiendo su utilidad práctica.

Por otra parte, nuestro grupo investigador ha obtenido resultados muy interesantes sobre la fascinante reactividad de grupos (heteroaril)sulfonilo (especialmente 2-piridilo y 8-quinolilsulfonilo) en reacciones catalizadas por metales (cobre, paladio, rodio y níquel) de sulfonas insaturadas y *N*-sulfonil iminas. El drástico efecto activante proporcionado por estos grupos heteroarilsulfonilo y su fácil eliminación invita a explorar su eficacia como grupos directores en el desarrollo de nuevas metodologías de funcionalización C–H.

Concretamente, en esta Tesis Doctoral nos planteamos la búsqueda de nuevas reacciones de olefinación directa (Fujiwara-Moritani) altamente eficaces y selectivas de compuestos aromáticos y heteroaromáticos controladas por grupos heteroaril sulfonilo metal-coordinantes. Se pondrá un énfasis especial en dar solución a las limitaciones existentes en esta reacción, tales como ampliar el alcance estructural tanto en el sustrato aromático como

en la olefina, o aspectos relacionados con la selectividad. Aunque dados los precedentes de nuestro grupo investigador se explorarán prioritariamente grupos heteroarilsulfonilo, es igualmente un objetivo de esta Tesis extender este estudio a otras unidades heteroarómicas coordinantes y a otros conectores de azufre.



Nuestra hipótesis de trabajo se basa en que la presencia del grupo coordinante de azufre debería permitir ejercer un control de la reactividad y regioselectividad del proceso de olefinación C-H. Esta estrategia se aplicará en reacciones no resueltas como:

- La reacción de olefinación de indoles en la posición C2.
- La reacción de olefinación de derivados de anilina y arilalquilamina.
- La reacción de olefinación de sistemas aromáticos asistida por una función de azufre eliminable y químicamente versátil

CAPÍTULO 2:

REACCIÓN DE ALQUENILACIÓN DE INDOLES Y PIRROLES

2.0 Reacción de alquenilación de indoles y pirroles

2.1 Importancia de los derivados de indoles y pirroles

Hace 142 años (en 1870) Adolf von Baeyer describió un nuevo compuesto heteroaromático: el benzo[b]pirrol, más conocido por su nombre vulgar indol (Figura 2.1.a). Desde entonces este compuesto ha revolucionado la química orgánica y la química médica, convirtiéndose en una estructura privilegiada en numerosas áreas de investigación, tales como la química de los productos naturales, el desarrollo de fármacos, agroquímicos, fragancias, pigmentos y en la ciencia de los materiales.⁵⁵

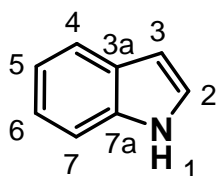


Figura 2.1.a Estructura indólica.

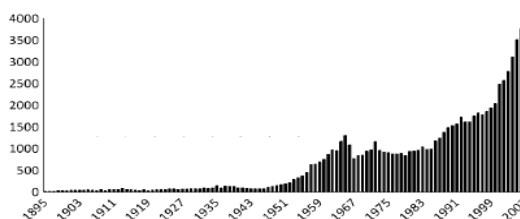


Figura 2.1.b

La figura 2.1.b ilustra el crecimiento exponencial de los trabajos publicados relacionados con la química de indoles, como se desprende de una búsqueda en Schifinder Scholar durante el periodo 1895-2007.⁵⁶ La mayoría de estos trabajos están relacionados con los numerosos estudios realizados en química médica y agroquímica, aunque la síntesis y funcionalización de indoles también ha experimentado un crecimiento significativo en interés y número de publicaciones.

La química del indol despertó un interés especial a mediados de la década de los años 1950 con el descubrimiento del alcaloide reserpina⁵⁷ (Figura 2.2) como uno de los primeros fármacos eficaces para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como la ansiedad u otros desórdenes mentales. Investigaciones posteriores han demostrado que el anillo indólico proporciona un marco molecular idóneo para el descubrimiento de

⁵⁵ a) R. J. Sunberg, *The Chemistry of indoles*, Academic Press, New York, **1970**. b) R. J. Sunberg, *Indoles*, Academic Press, London, **1996**.

⁵⁶ Para una revisión reciente sobre funcionalización de indoles, véase: M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.

⁵⁷ F.-R. Chen, J. Huang, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671.

ligandos selectivos de diversos receptores biológicos, por lo que constituye una unidad estructural clave en la búsqueda de fármacos. De hecho, hay tantos compuestos que contienen este esqueleto en su estructura que es casi imposible catalogar su gama completa de actividad biológica.

El anillo indólico se puede encontrar en muchos compuestos orgánicos naturales tales como el triptófano (aminoácido que se encuentra en muchas proteínas) o sus derivados (triptamina), así como alcaloides como neurotransmisores tales como la serotonina o la melatonina y alucinógenos como la psicocilicina. Además, medicamentos como sumatriptano (antimigrañas), indometacina (antiinflamatorio), pindolol (β -bloqueante) y estaurosporina (anticancerígeno) presentan en su estructura el sistema de anillos del indol (Figura 2.2).

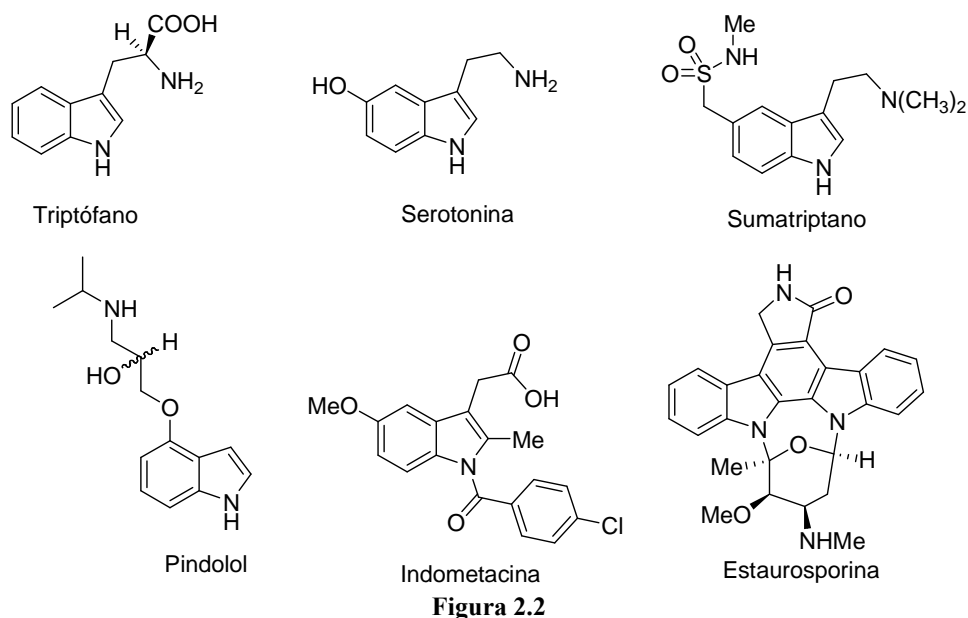


Figura 2.2

Los derivados del pirrol rivalizan con los del indol en importancia, al encontrarse dicha unidad estructural igualmente omnipresente en productos naturales y fármacos (algunos ejemplos representativos se muestran en la Figura 2.3) y también por su creciente relevancia en ciencia de materiales. El pirrol fue aislado en 1857 y su interés biológico se disparó al ser reconocida su estructura como componente clave del grupo hemo y de la clorofila, dos pigmentos esenciales para la vida. Este hecho refleja una propiedad muy interesante de los derivados de naturaleza pirrólica, tanto naturales como no naturales: suelen participar eficazmente en fenómenos de coordinación con metales y reconocimiento molecular.

Además, los pirroles funcionalizados constituyen intermediarios sintéticos muy versátiles, pudiendo transformarse en muchos otros sistemas heterocíclicos.

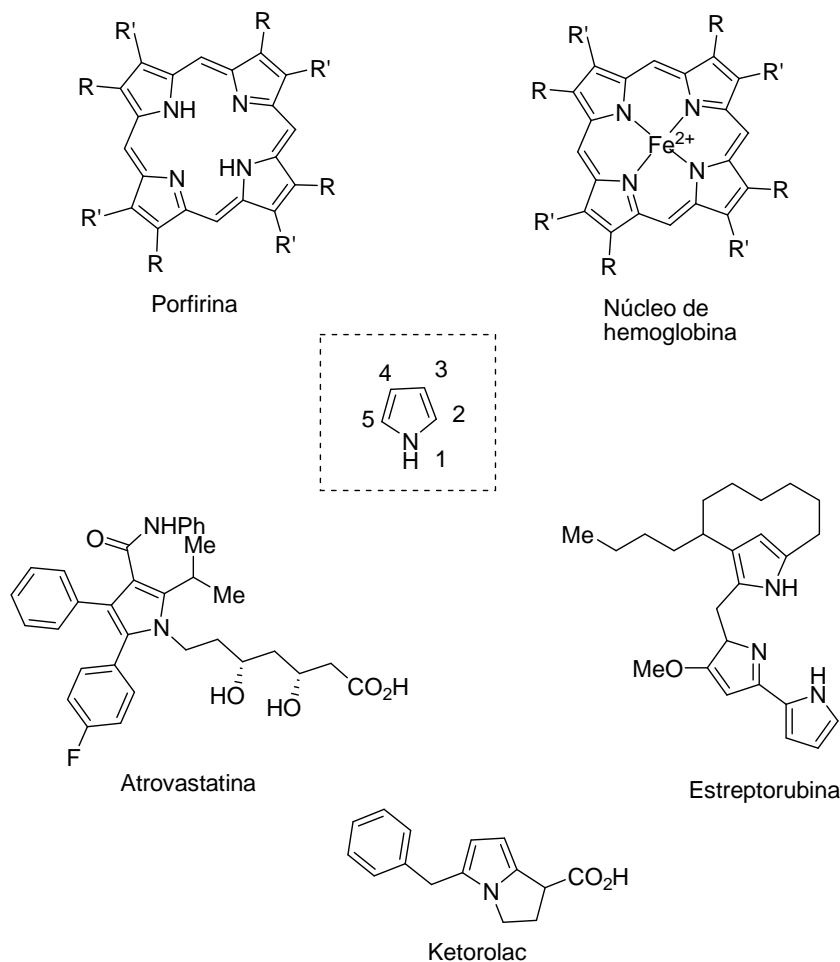


Figura 2.3

Tanto el indol como el pirrol son sistemas heteroaromáticos ricos en electrones y por tanto, muestran una reactividad mucho más acentuada que el benceno (y arenos similares) en reacciones de sustitución electrófila aromática. Esta propiedad hace necesario un cuidadoso control de las condiciones de reacción para evitar productos de polisustitución en este tipo de procesos. La posición más reactiva del indol para la sustitución electrófila aromática es la C3

(Aproximadamente 10^{13} veces más reactiva que en el benceno)⁵⁸, aunque las posiciones *N*-1 (pK_a (NH)= 13.96-19.50 en H_2O)⁵⁹ y C2 deben también considerarse como reactivas, especialmente cuando se trabaja con indoles C3 sustituidos. En cambio, en el caso del pirrol las posiciones más nucleófilas son las C2 y C5.

2.2 Reacción de alquenilación C–H de indoles y pirroles

La importancia de los derivados de indol y pirrol, así como su amplio espectro de aplicación, justifica el creciente interés en el desarrollo de estrategias cada vez más eficaces para su síntesis y funcionalización. En este sentido, los aspectos peculiares de su estructura y reactividad no han pasado desapercibidos al tremendo auge que han experimentado los procesos de funcionalización directa de enlaces C–H, convirtiendo a los indoles y pirroles, especialmente los primeros, en bancos de pruebas ideales para este tipo de transformaciones. Como se verá a continuación, la activación se logra en la mayoría de los casos a través de mecanismos basados en la sustitución electrófila de enlaces C–H aromáticos por parte de especies de paladio(II). Sin embargo, un aspecto a tener en cuenta relacionado con la reactividad intrínseca de los derivados de indoles y pirroles es su elevada sensibilidad a sufrir procesos de oxidación degradativa en condiciones aeróbicas enérgicas. Esta sensibilidad puede representar un serio inconveniente en el desarrollo de métodos de funcionalización directa de estos heteroarenos basados en acoplamientos oxidativos.

Dado el extenso número de trabajos publicados sobre la funcionalización directa de indoles y pirroles, en este apartado nos centraremos en describir los antecedentes bibliográficos sobre la reacción de olefinación C–H intermolecular⁶⁰ catalizada por Pd^{II} , directamente relacionado con el trabajo realizado en la presente tesis doctoral.

2.2.1. Olefinación C–H de indoles

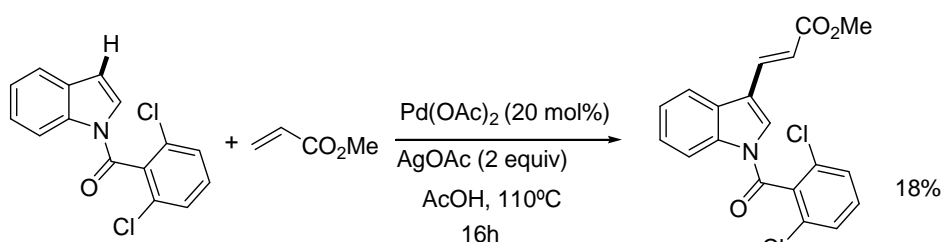
La primera publicación relativa a la olefinación directa de indoles catalizada por paladio(II) se debe a Itahara y col., quienes en 1983 describieron la alquenilación de 1-(2,6-

⁵⁸ S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088.

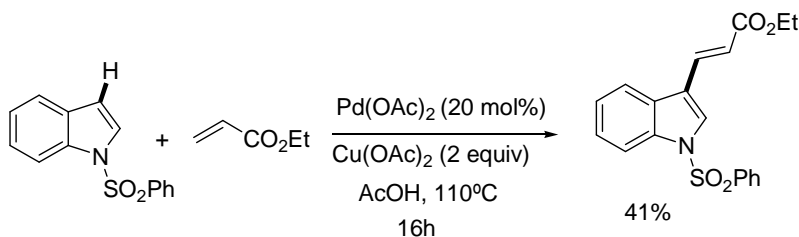
⁵⁹ G. Yagil, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2855.

⁶⁰ Ejemplos seleccionados de alquenilación intramolecular C–H de indoles: a) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578. b) G. Abbiati, E. M. Beccalli, G. Broggini, C. Zoni, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7625. c) A. Kong, X. Han, X. Lu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1339. d) J. A. Schiffner, A. B. Machotta, M. Oestreich, *Synlett* **2008**, 2271.

diclorobenzoyl)indol con acrilato de metilo (Esquema 2.1).⁶¹ Empleando Pd(OAc)₂ como catalizador (20 mol%) en presencia de oxidantes como AgOAc, Cu(OAc)₂, Na₂S₂O₈ o NaNO₂ a reflujo de ácido acético bajo atmósfera de aire, lograron la olefinación en posición C3, aunque con bajas conversiones. El mejor resultado lo obtuvieron con AgOAc alcanzando un 23% de conversión (18% de rendimiento) tras 16 horas de reacción. Cambiando el grupo protector del indol por un grupo *N*-fenilsulfonilo se logró un ligero aumento de la eficacia de la reacción, aislándose el producto de olefinación en C3 con acrilato de etilo, con un rendimiento máximo del 41% (69% de conversión), en este caso empleando Cu(OAc)₂ como oxidante (Esquema 2.2).⁶²



Esquema 2.1



Esquema 2.2

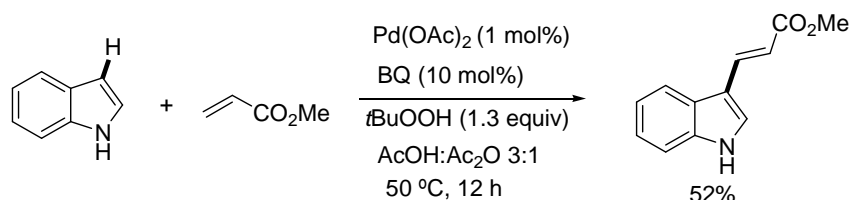
Más de una década después, como un ejemplo puntual dentro de un amplio estudio de reacciones de acoplamiento oxidativo de arenos y heteroarenos con olefinas, Fujiwara y col. describieron la olefinación del indol libre con acrilato de metilo catalizada por el sistema Pd(OAc)₂ (1 mol%) y 1,4-benzoquinona (BQ, 10 mol%) (Esquema 2.3).⁶³ Dicha reacción transcurre con completo regiocontrol en la posición más nucleófila C-3 del indol, aunque con rendimiento moderado (52%). Los mejores resultados se obtuvieron combinando cantidades catalíticas de Pd(OAc)₂ en presencia de *t*BuOOH (1.3 equiv) como oxidante estequiométrico asequible. La adición de benzoquinona al sistema catalítico produce un notable incremento en

⁶¹ T. Itahara, M. Ikeda, T. Sakakibara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1361.

⁶² T. Itahara, K. Kawasaki, F. Ouseito, *Synthesis* **1984**, 236.

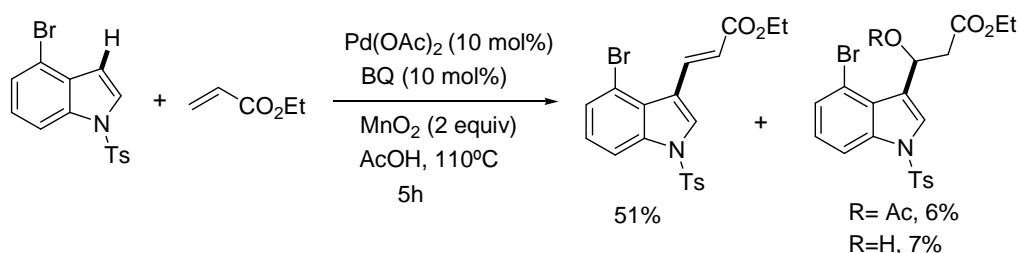
⁶³ Y Fujiwara, C Jia, Y Kitamura, *Org Lett* **1999**, *1*, 2097.

el rendimiento de la reacción, sugiriéndose que el papel de este aditivo es el de estabilizador de las especies intermedias de Pd(0) mediante la formación *in situ* de complejos de Pd(0)-BQ que evitan su agregación en forma de paladio coloidal (“Pd-Black”) antes de su reoxidación a Pd(II).⁶⁴



Esquema 2.3

Inspirándose en estos resultados, en 2002 Yokoyama y Murakami⁶⁵ describieron la reacción del *N*-tosil-4-bromoindol con acrilato de etilo en presencia de Pd(OAc)₂ (10 mol%), benzoquinona (10 mol%) y óxido de manganeso(IV) (3 equiv) como oxidante, en ácido acético a 110 °C y bajo atmósfera de oxígeno. En estas condiciones se obtiene el producto de alquenilación en C3 con un rendimiento moderado (51%), acompañado de subproductos de tipo adición de Michael del disolvente (AcOH) o agua (6 y 7% respectivamente, Esquema 2.4).



Esquema 2.4

En 2005 el grupo de Gaunt⁶⁶ desarrolló un método altamente selectivo para la olefinación C–H de indoles. Uno de los aspectos más destacables de esta metodología es que permite cambiar de forma controlada la selectividad de la posición reactiva del indol, proporcionando el acceso a productos de alquenilación en C3 o C2 (Esquema 2.5). Este cambio de regioselectividad se logró modificando el medio de reacción y la naturaleza del oxidante. Así, la funcionalización en C3 se produjo eficazmente combinando acetato de paladio(II) como

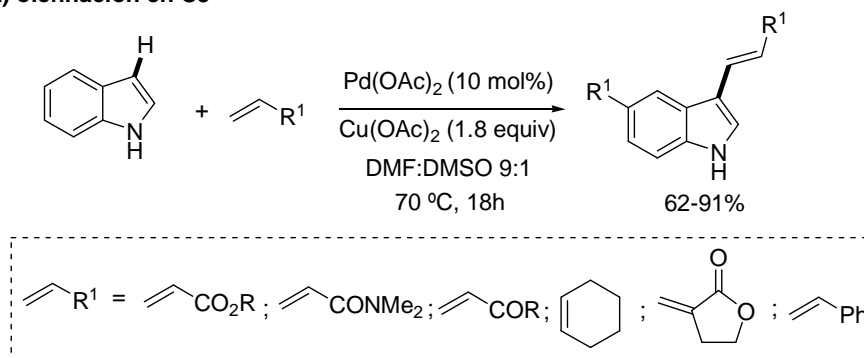
⁶⁴ La formación de complejos Pd(0)-BQ es bien conocida. Véase por ejemplo: H. Grennberg, A. Gogoll, J. E. Backvall, *Organometallics* **1993**, *12*, 1790.

⁶⁵ Y. Yokoyama, K. Tsuruta, Y. Murakami, *Heterocycles* **2002**, *56*, 525.

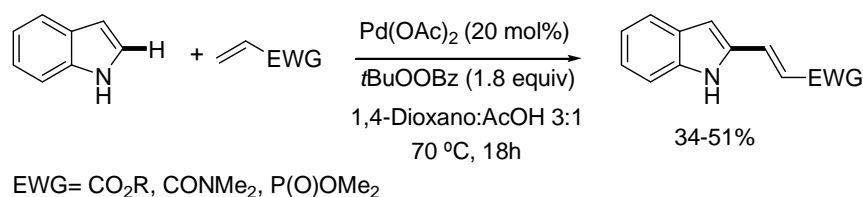
⁶⁶ N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125.

precatalizador (10 mol%) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.8 equiv) como oxidante estequiométrico en una mezcla DMF-DMSO 9:1 a 70 °C. En estas condiciones se emplearon una gran variedad de alquenos pobres en electrones tales como acrilatos, enonas, vinilfosfonatos o incluso la α -metilen- γ -butirolactona, al igual que olefinas no activadas como estireno o ciclohexeno, obteniéndose en todos los casos el producto de funcionalización de C3 como único regioisómero con buenos rendimientos (62-91%) y con completa selectividad *E* (Esquema 2.5.a). En cambio, usando un disolvente no polar como el 1,4-dioxano junto con ácido acético como codisolvente (dioxano-AcOH 3:1) y en presencia de perbenzoato de *tert*-butilo (*t*BuOOBz, 1.8 equiv) como oxidante, estos autores describieron un cambio total en la regioselectividad hacia la posición C2 del indol. Sin embargo, la olefinación en C2 requiere una carga catalítica mayor de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mol%) y los rendimientos son ligeramente inferiores (34-51%), muy probablemente como consecuencia de la descomposición competitiva oxidativa del sistema indólico en estas condiciones más enérgicas. Por otra parte, el alcance estructural, tanto para el sustrato como en la olefina es mucho más limitado, quedando restringida la reacción del indol-*NH* no sustituido con olefinas fuertemente electrófilas monosustituidas (acrilatos, amidas α,β -insaturadas y vinilfosfonato de dimetilo, Esquema 2.5.b).

a) olefinación en C3

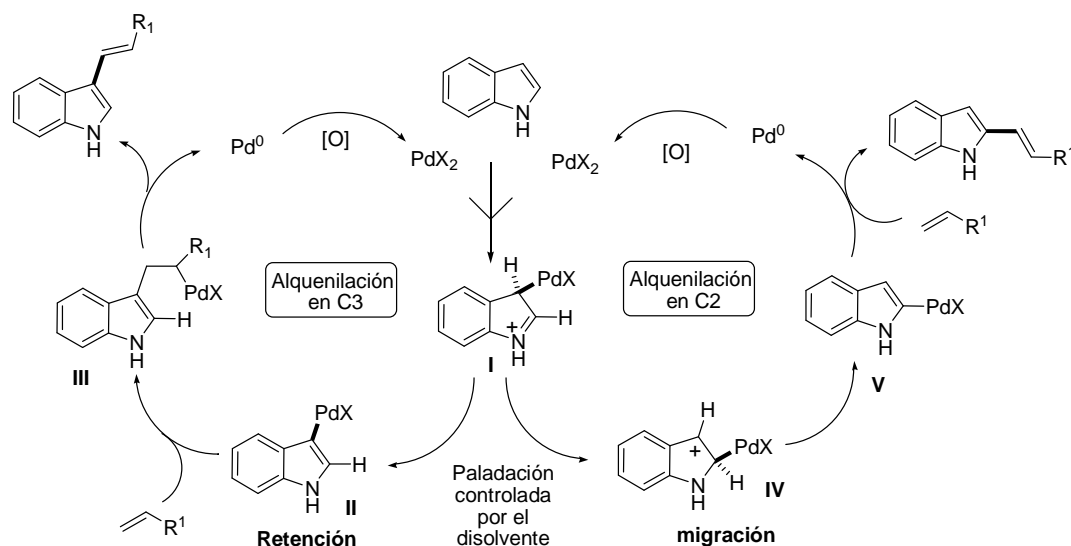


b) olefinación en C2



Esquema 2.5

Una propuesta mecanística que justifica la inversión de regioselectividad se recoge en el Esquema 2.6. Ambos caminos de reacción se iniciarían con la paladación electrófila del indol en la posición más nucleófila C3, formándose el intermedio **I**. En condiciones neutras, el ión acetato, liberado tras el ataque del indol al $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, abstrae el protón ácido sobre C3 para generar el intermedio de paladación **II** (mecanismo de retención). Esta especie sufre la coordinación de la olefina seguida de su inserción migratoria en el enlace C–Pd, conduciendo al intermedio **III** que tras β -eliminación de hidruro genera el correspondiente producto de alquenilación en C3. Alternativamente, los autores sugieren que en condiciones ácidas la rearomatización de **I** a **II** se ralentiza, haciendo más favorable la migración del Pd desde el enlace C3–PdX a la posición fuertemente activada C2 del intermedio de tipo iminio para dar especies de tipo **IV**, cuya rearomatización conduce a los complejos de paladación en C2 **V**. La inserción migratoria 1,2 de la olefina, seguida de β -eliminación de hidruro generaría los correspondientes productos de alquenilación en C2.

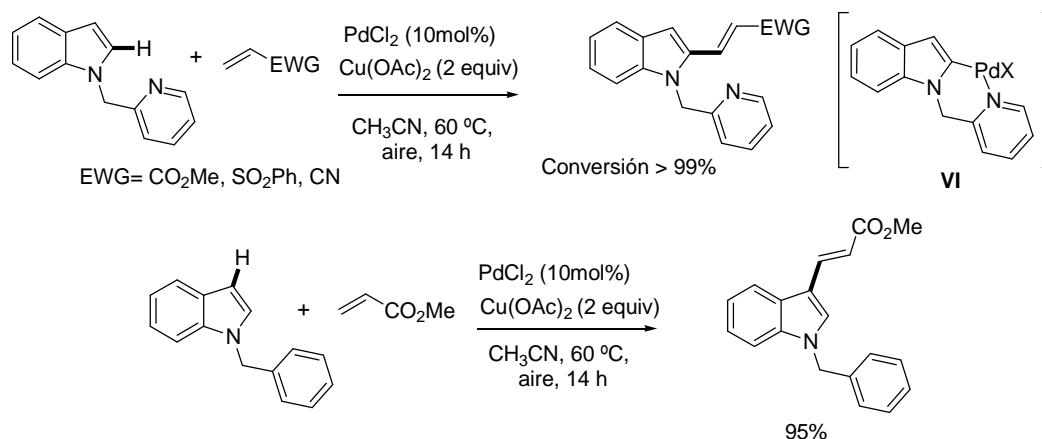


Esquema 2.6

De forma simultánea al trabajo del grupo de Gaunt, Ricci y col. demostraron que la olefinación directa de indoles podía efectuarse con selectividad regioespecífica en la posición C2 mediante la instalación de un grupo director en el nitrógeno indólico, el grupo 2-piridilmetilo (Esquema 2.7).⁶⁷ La reacción del 1-[(2-piridil)metil]indol con acrilato de metilo, fenil vinil sulfona o acrilonitrilo en presencia de PdCl_2 (10 mol%) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2 equiv) en

⁶⁷ E. Capito, J. M. Brown, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2005**, 1854.

acetonitrilo (60 °C, 14 h) conduce a los correspondientes productos de alquienilación en C2 con conversiones del 99%, aunque los rendimientos de los productos aislados no se detallan en el trabajo.



Esquema 2.7

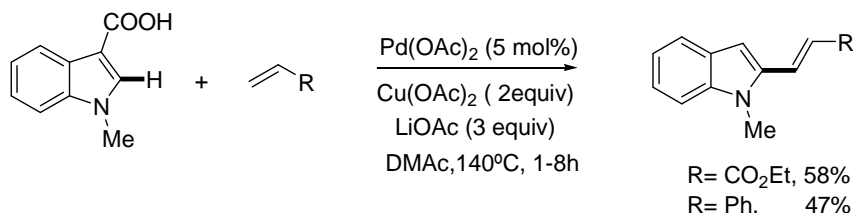
Los autores proponen que la coordinación del nitrógeno piridínico al paladio desempeña un papel clave en la estabilización del paladaciclo intermedio **VI**, cuya formación justifica la regioselectividad observada. De hecho, cuando el grupo *N*-(2-piridil)metilo se sustituye por un grupo análogo de naturaleza no coordinante como el *N*-bencilo, la reacción de olefinación tiene lugar con completo regiocontrol sobre la posición más reactiva C3 del indol. Desafortunadamente, el grupo *N*-(2-piridil)metilo no puede considerarse como un grupo *N*-protector al no eliminarse con facilidad de los productos de reacción, lo que compromete en gran medida las posibles aplicaciones sintéticas de esta metodología.

Unos años más tarde, Miura, Sato y col. descubrieron la olefinación-descarboxilación catalizada por Pd^{II} de ácidos indol-3-carboxílicos con completo regiocontrol en C2 (Esquema 2.8).⁶⁸ En presencia del sistema catalítico compuesto por Pd(OAc)₂ (5 mol%), Cu(OAc)₂ (2 equiv), LiOAc (3 equiv), los ácidos *N*-alquil o *N*-aril indol-3-carboxílicos reaccionan con acrilatos o estireno (3 equiv) en DMAc a 120 °C para dar los correspondientes derivados de *E*-2-alquienilindoles con rendimientos de moderados a buenos (39-62%).⁶⁹ En esta reacción el grupo carboxílico no sólo bloquea la posición más reactiva del indol, sino que actúa como un

⁶⁸ A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159.

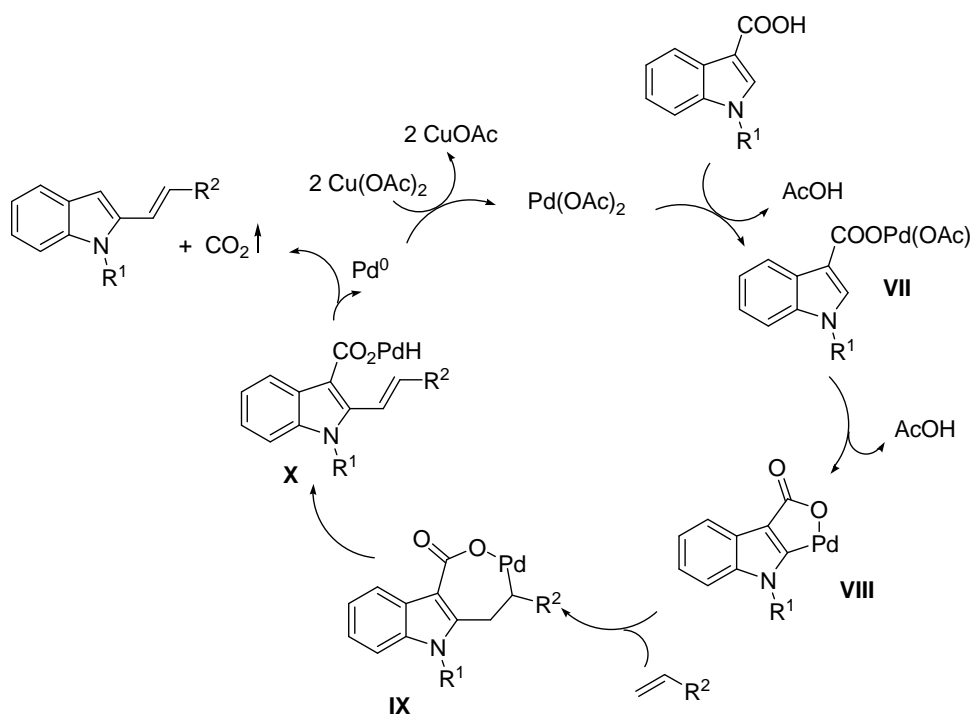
⁶⁹ Se ha sugerido que el papel del LiOAc como aditivo consiste en proporcionar iones acetato que actúan como ligandos para evitar la desactivación de los complejos de paladio(0) en forma de paladio coloidal).

grupo director auxiliar que es eliminado en el propio medio de reacción mediante descarboxilación.



Esquema 2.8

Como posible mecanismo (Esquema 2.9), los autores han propuesto que la reacción transcurre a través del carboxilato de paladio **VII**, que posteriormente evoluciona al paladaciclo intermedio **VIII** con la posición C2 activada. La inserción del alqueno en el enlace C–Pd de **IX**, seguida de una β -eliminación de hidruro conduciría a un nuevo carboxilato de paladio **X**, cuya posterior descarboxilación produce el producto de alquenilación en C2, así como especies de Pd(0) que finalmente son oxidadas a complejos de paladio(II) por el acetato de cobre(II).

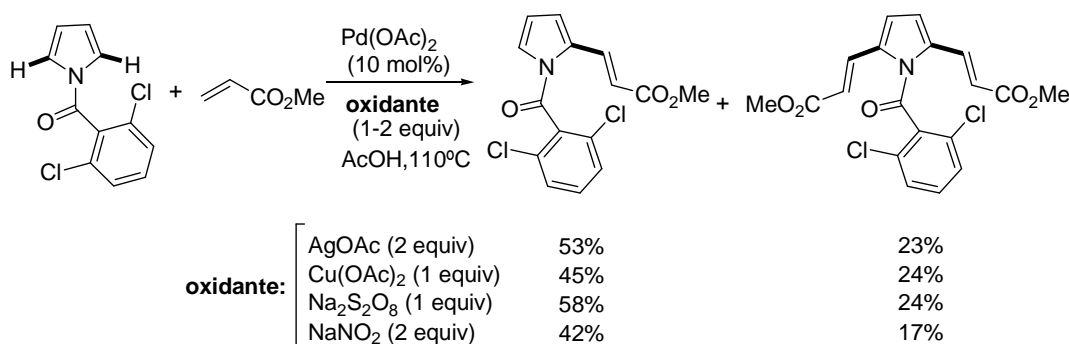


Esquema 2.9

2.2.2 Olefinación C–H de pirroles

A pesar de que los derivados del pirrol rivalizan con los del indol en relevancia biológica e interés sintético, los pirroles han recibido una atención mucho menor que los indoles en las reacciones de funcionalización directa de enlaces C–H, muy probablemente debido a su menor estabilidad en condiciones oxidantes energéticas, así como a la dificultad intrínseca de evitar la obtención de mezclas de productos de mono y di-funcionalización en las dos posiciones reactivas C2 y C5 del anillo pirrólico.

En 1985, Itahara y col.⁷⁰ publicaron la reacción de olefinación directa de 1-(2,6-diclorobenzoyl)pirrol con acrilato de metilo usando Pd(OAc)₂ como catalizador (10 mol%) en combinación con AgOAc, Cu(OAc)₂, Na₂S₂O₈ o NaNO₂ como oxidantes estequiométricos (1-2 equivalentes) bajo atmósfera de argón a reflujo de ácido acético (Esquema 2.10). Este sistema catalítico proporciona una mezcla de productos de mono- y di-alquenilación de forma regioselectiva en las posiciones C2 y C5, no lográndose detener la reacción en la formación del producto mono-alquenilado.



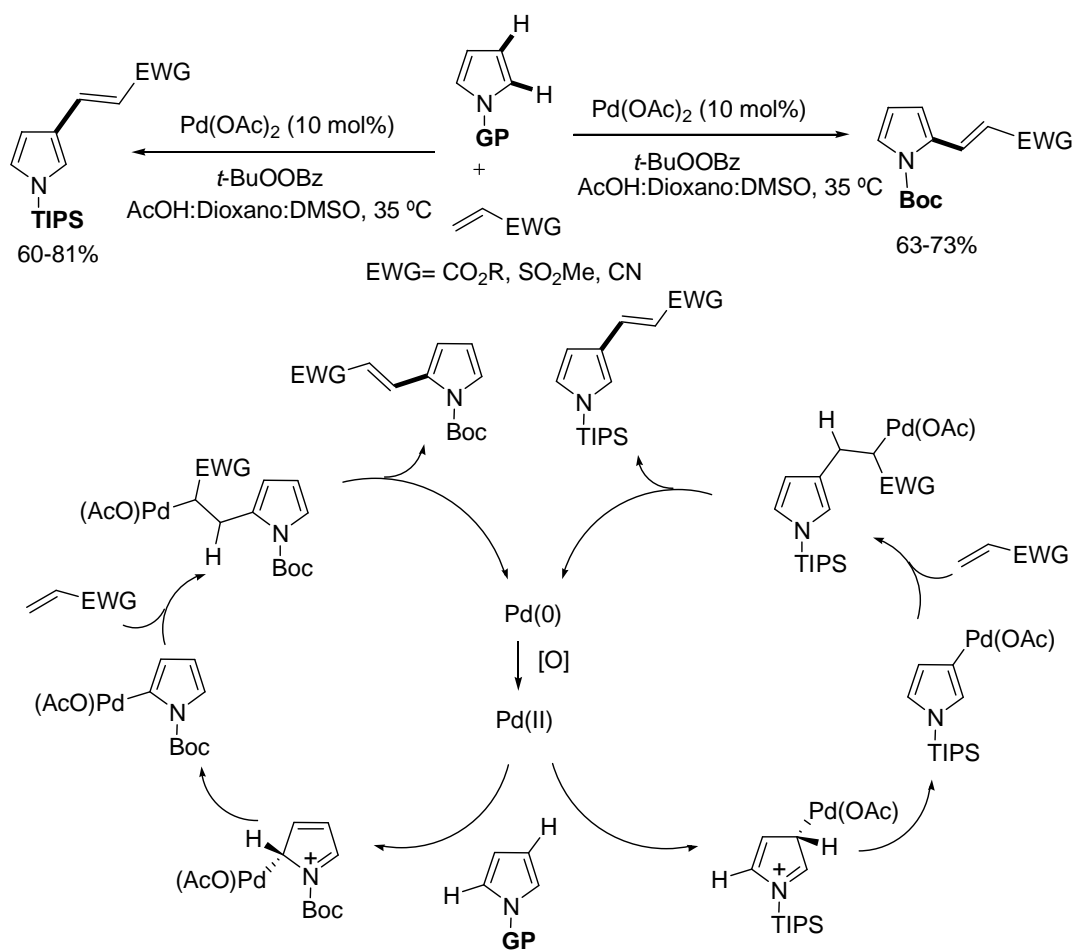
Esquema 2.10

El siguiente estudio de la reacción de olefinación directa de pirroles no apareció en la bibliografía hasta más de 20 años después. Concretamente, en 2006 el grupo de Gaunt⁷¹ puso de manifiesto la enorme influencia que ejerce la naturaleza del grupo *N*-protector del pirrol tanto en la eficacia como en la regioselectividad del acoplamiento oxidativo (Esquema 2.11), hasta el punto de permitir un completo regiocontrol en la formación de productos de mono-alquenilación selectivamente en la posición C2 (α) o C3 (β) con buenos rendimientos. En presencia de Pd(OAc)₂ (10 mol%) y perbenzoato de *tert*-butilo (1 equiv) (o simplemente O₂ atmosférico) en una mezcla AcOH/dioxano/DMSO (3:9:1) a 35 °C, pirroles con un grupo

⁷⁰ T. Itahara, K. Kawasaki, F. Ouseto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 3488.

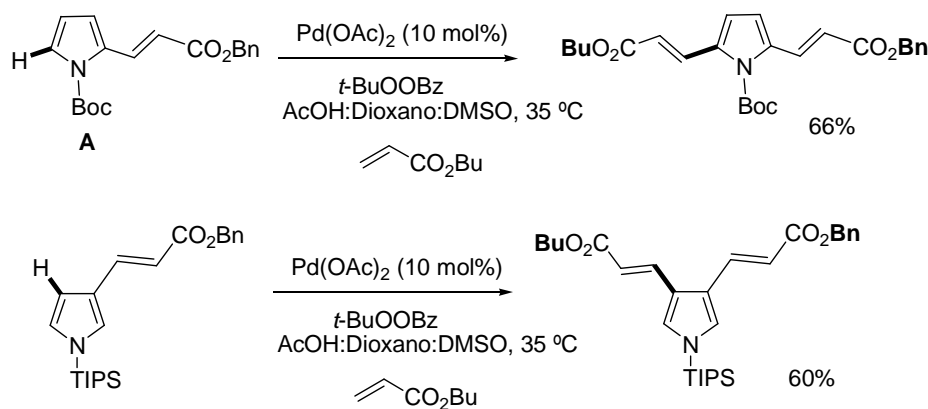
⁷¹ E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2528.

protector atractor de electrones como el *N*-Boc, *N*-Ac o *N*-Ts conducen limpiamente a los productos de olefinación en C2, explotando la reactividad intrínseca de este heteroareno. En cambio, pirroles protegidos como *N*-TIPS, proporcionan exclusivamente los correspondientes productos C3 alquenilados. Este cambio de regioselectividad de la posición α o β se ha atribuido a la fuerte demanda estérica del grupo TIPS, que bloquea la posición más reactiva C2, forzando así la paladación del anillo pirrónico en C3. En cuanto a la versatilidad estructural en la olefina, una gran variedad de alquenos monosustituídos con grupos atractores de electrones (acrilatos, vinilsulfona, vinilfosfonatos o acrilonitrilo) e incluso compuestos carbonílicos α,β -insaturados β -sustituídos (crotonato de etilo), participan eficazmente en las dos variantes de la reacción de alquenilación. A pesar de la elevada tendencia de los pirroles a sufrir procesos de oxidación y polimerización, especialmente en medio ácido, la suavidad de las condiciones de reacción permite aislar los productos de olefinación en C2 y C3 generalmente con buenos rendimientos (60-80%).



Esquema 2.11

Además, esta metodología hace posible la introducción secuencial de dos olefinas diferentes en las dos posiciones α del pirrol. Por ejemplo, los pirroles monoalquenilados **A** y **B** sufren una segunda alquenilación regioselectiva en las condiciones habituales para dar lugar exclusivamente a los correspondientes productos dialquenilados con buenos rendimientos (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

2.3 Objetivos

Los precedentes bibliográficos comentados anteriormente ponen de manifiesto que a pesar de los importantes avances logrados en la reacción de olefinación C–H catalizada por paladio(II) de indoles y pirroles existen aún importantes retos por resolver, sobre todo en lo que se refiere a la reacción más desafiante de alquienilación intermolecular en la posición menos reactiva C2 de indoles. La principal limitación que comparten todas las metodologías descritas para esta reacción se refiere a la versatilidad estructural en la olefina. De hecho, tan sólo se han empleado con éxito alquenos monosustituídos con grupos atractores de electrones, principalmente acrilatos, a excepción de un ejemplo aislado en el que se ha logrado el acoplamiento oxidativo con estireno (47%⁶⁸ de rendimiento).

Otra asignatura pendiente es la eficacia de la reacción. En este sentido, aunque se ha logrado la olefinación directa en la posición C2 de indoles con completa regioselectividad, en la mayoría de los casos los rendimientos en producto aislado generalmente se encuentran en el rango de 30-60%, no superando en ningún caso el 65%.

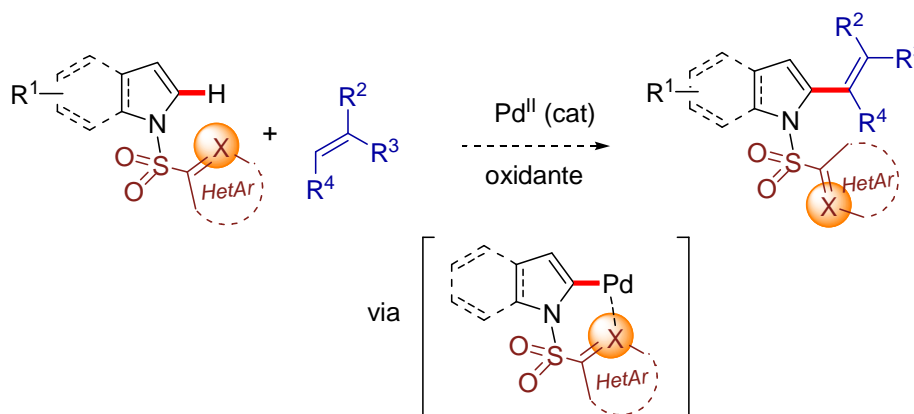
Atraídos por el desafío de mejorar estos resultados y solventar las limitaciones mencionadas, nos planteamos como hipótesis de trabajo que la presencia de un grupo protector heteroarilsulfonilo potencialmente coordinante en el nitrógeno indólico podría actuar como grupo director induciendo de forma regiocontrolada la olefinación directa en la posición C2 del indol. Por una parte, el carácter fuertemente atractor de electrones del grupo

⁶⁸ A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159.

N-sulfonilo debería atenuar considerablemente la nucleofilia de la posición más reactiva C3 del indol, mientras que la presencia de un heteroátomo coordinante en una posición adecuada debería favorecer la paladación en C2 mediante la formación de un paladaciclo suficientemente estable. Por otra parte, la ya demostrada fácil desprotección de grupos *N*-heteroarilsulfonilo en condiciones suaves, conferiría a esta estrategia un elevado potencial en cuanto a futuras aplicaciones sintéticas.

El objetivo global de este planteamiento es el desarrollo de una nueva estrategia de olefinación C–H intermolecular en la posición C2 que combine elevados rendimientos, completo regiocontrol y amplia versatilidad estructural, tanto en el sustrato indólico como en el componente olefínico. En este sentido, sería muy deseable que no sólo olefinas deficientes de electrones monosustituidas, sino también 1,1- y 1,2-di-sustituidas, así como olefinas no activadas como estirenos o simples alquenos resultaran reactivas en la reacción.

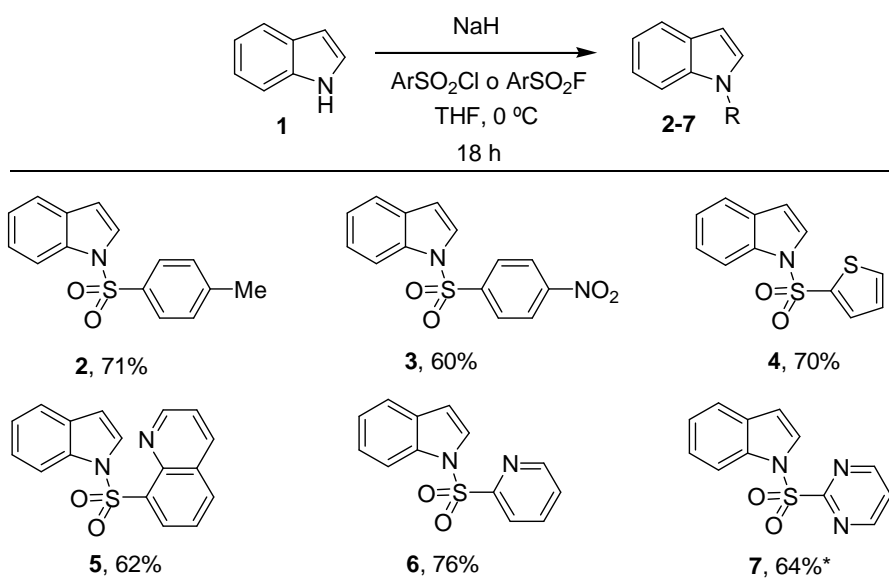
En caso de tener éxito en la funcionalización de indoles, esta metodología se extendería al caso del pirrol y otros heterociclos aromáticos nitrogenados.



2.4 Reacción de alquenilación regioselectiva de indoles

2.4.1 Síntesis de indoles con grupos potencialmente directores

Con objeto de estudiar en profundidad la influencia del grupo *N*-protector del indol en la reactividad, se llevó a cabo la protección del indol *N*-H (**1**) con una amplia variedad de grupos sulfonilo con diferentes propiedades estéricas, electrónicas y coordinantes (Esquema 2.13).



* Se utilizó como agente de sulfonilación el correspondiente fluoruro de sulfonilo (ArSO₂F)

Esquema 2.13

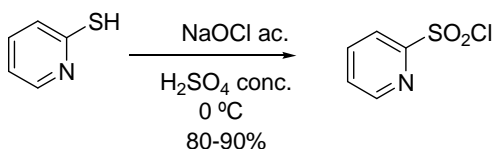
La síntesis de los *N*-sulfonil indoles **2-7** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar al descrito en la bibliografía para el *N*-fenilsulfonil indol,⁷² consistente en la reacción del indol **1** con el correspondiente cloruro de aril o heteroaril sulfonilo en presencia de NaH como base, en THF a 0 °C. En todos los casos los correspondientes productos protegidos se aislaron con buenos rendimientos (60-80%) como sólidos estables.

Aunque en la mayoría de casos los cloruros de sulfonilo son comercialmente asequibles, la preparación del indol *N*-(2-piridil)sulfonilo **6** y *N*-(2-pirimidinil)sulfonilo **7** tuvo que

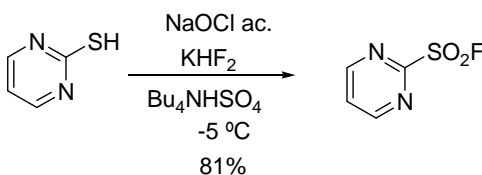
⁷² S. Mahboobi, A. Uecker, A. Sellmer, C. Cénac, H. Höcher, H. Pongratz, E. Eichhorn, H. Hufsky, A. Trümpler, M. Sicker, F. Heidel, T. Fischer, C. Stocking, S. Elz, F.-D. Böhmer, S. Dove *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3101.

realizarse en dos etapas debido a la falta de disponibilidad comercial del correspondiente cloruro de sulfonilo. En concreto, el cloruro de 2-piridilsulfonilo se preparó mediante oxidación de la 2-mercaptopiridina con una disolución de hipoclorito sódico (lejía comercial) en ácido sulfúrico concentrado, siguiendo el procedimiento desarrollado por el grupo de Walsh⁷³ (Esquema 2.14.a). Por otra parte, la elevada inestabilidad del cloruro de 2-pirimidinilsulfonilo hizo necesario utilizar el correspondiente fluoruro sulfonilo, que se preparó mediante oxidación de 2-mercaptopirimidina con hipoclorito sódico en presencia de KHF₂ y Bu₄NHSO₄, siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía por el grupo de Wright (Esquema 2.14.b).⁷⁴ Ambos agentes sulfonilantes se prepararon *in situ* y se hicieron reaccionar inmediatamente con el indol debido a su relativa baja estabilidad química.

a) formación de cloruro de 2-piridilsulfonilo

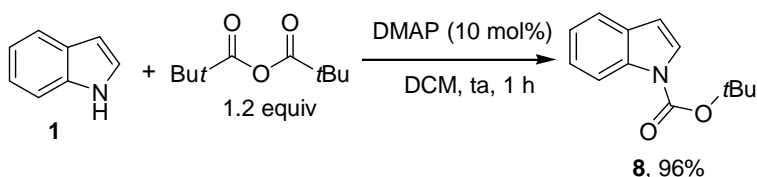


b) formación de fluoruro de 2-pirimidinilsulfonilo



Esquema 2.14

Para evaluar el efecto de un grupo protector de naturaleza no sulfonílica se preparó el derivado *N*-Boc **8**, que se aisló con excelente rendimiento (96%) tras reacción del indol con carbamato de di-*tert*-butilo en presencia de una cantidad subestequiométrica de DMAP (Esquema 2.15).⁷⁵



⁷³ S. Diltz, G. Aguirre, F. Ortega, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3559.

⁷⁴ S. W. Wright, K. N. Hallstrom, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1080.

⁷⁵ Jr. Silvia, F. Luiz, M. V. Craveiro, M. T. P. Gambardella, *Synthesis*, **2007**, 3851.

Esquema 2.15

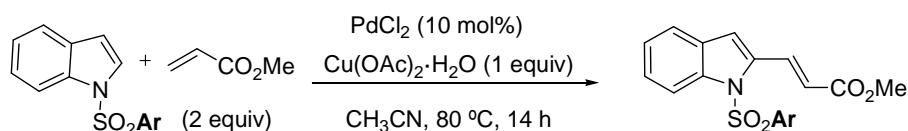
2.4.2 Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción

2.4.2.1 Elección del grupo director: estudios iniciales

Tomando como modelo la reacción de olefinación con acrilato de metilo, el número de sustratos sobre los que optimizar los múltiples parámetros de reacción se redujo inicialmente a la pareja compuesta por el *N*-tosilindol **2**, así como el derivado potencialmente coordinante con un grupo *N*-(2-piridil)sulfonilo **6**, con objeto de no multiplicar el número de experimentos a realizar.

Por otra parte, se eligieron como condiciones de reacción de partida las descritas por el grupo de Ricci y Brown en la olefinación de *N*-(2-piridilmetil)indoles con acrilato de metilo: PdCl₂ (10 mol%) y Cu(OAc)₂ (1 equiv) como oxidante estequiométrico en acetonitrilo a 80 °C. Los resultados tras 14 h de reacción se recogen en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1 Elección del grupo protector



Sustrato	Ar	Conversión (%) ^a	Producto	C2/C3 ^a
2	Ph	20	9	90:10
6	Py	100	10	>98:2<

^a Conversiones y regioselectividades determinadas por ¹H-RMN.

Este estudio inicial puso claramente de manifiesto el papel clave que desempeña un grupo coordinante como el 2-piridilsulfonilo en esta reacción. Siguiendo el patrón de escasa reactividad descrito en bibliografía,⁶² el *N*-tosilindol **2** mostró una conversión muy baja (20% de conversión), además de conducir a una mezcla 90:10 de productos en la que el componente mayoritario es el compuesto de olefinación en C2 (**9**). En cambio, el *N*-(2-piridil)sulfonil indol **6** proporcionó limpiamente con conversión completa el correspondiente producto alquenilado en C2 **10** como único regioisómero detectable por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

⁶² T. Itara, K. Kawasaki, F. Ousetto, *Synthesis* **1984**, 236.

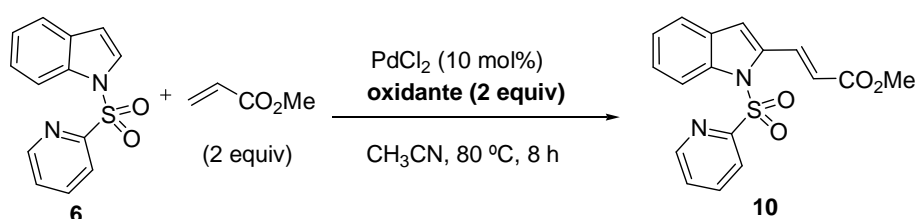
Habiendo cumplido nuestro objetivo más inmediato de identificar un método eficaz para la olefinación en C2 de indoles dirigida por un grupo *N*-sulfonilo, decidimos estudiar más a fondo la reacción modelo del *N*-(2-piridil)sulfonil indol **6** con acrilato de metilo, con el propósito de incrementar los valores de reactividad encontrados.

a) Optimización del oxidante estequiométrico

Con el fin de identificar los oxidantes compatibles con esta reacción modelo y estudiar su influencia en la reactividad se realizó un pequeño barrido de las especies más utilizadas en este tipo de procesos. En este estudio se emplearon 2 equivalentes de oxidante y la reacción se detuvo tras 8 horas en todos los casos para comparar la reactividad con los distintos oxidantes.

Los resultados recogidos en la Tabla 2.2 muestran que la naturaleza del oxidante ejerce una notable influencia en la reactividad. Mientras que sales de plata como el Ag₂O o el Ag₂CO₃ y la 1,4-benzoquinona resultaron muy poco eficaces (12-15% conversión, entradas 1-3), el bis(acetoxi)iodobenceno mostró una eficacia muy similar al acetato de cobre(II) (56% y 60%, respectivamente, entradas 4 y 5). Desafortunadamente, el empleo de oxígeno como oxidante resultó totalmente ineficaz (0% conversión, entrada 6).

Tabla 2.2 Estudio de oxidantes



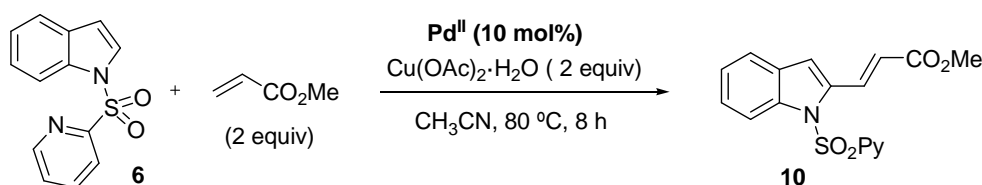
Entrada	Oxidante	Conversión (%) ^a
1	Ag ₂ O	12
2	Ag ₂ CO ₃	14
3	1,4 benzoquinona	15
4	PhI(OAc) ₂	56
5	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	60
6	O ₂	0

^a Conversiones determinadas por ¹H-RMN.

b) Fuente de paladio

Como puede observarse en la Tabla 2.3, la fuente de paladio(II) empleada no parece ejercer una influencia importante en la reactividad, encontrándose conversiones muy similares en presencia de diferentes cloruros o carboxilatos de Pd^{II} (54-66% conversión). No obstante, los cloruros de paladio proporcionaron una reactividad ligeramente superior, especialmente los complejos más solubles en disolventes orgánicos como el PdCl₂(CH₃CN)₂, que se eligió como precatalizador óptimo al conducir al valor de conversión más elevado (66%, entrada 2).

Tabla 2.3 Estudio de la fuente de paladio



Entrada	Pd ^{II}	Conversión (%) ^a
1	PdCl ₂	60
2	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	66
3	[Pd(Alil)Cl] ₂	63
4	Pd(OAc) ₂	54
5	Pd(OTFA) ₂	57

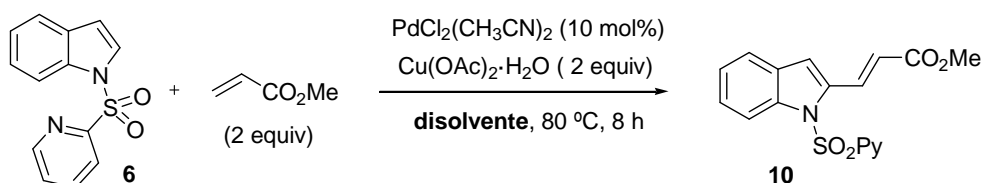
^a Conversiones determinadas por ¹H-RMN.

c) Efecto del disolvente

Se estudió también el efecto del disolvente de la reacción, evaluándose disolventes de distinta polaridad, tanto coordinantes como no coordinantes, en la misma reacción modelo del *N*-2-(piridil)sulfonyl indol **6** con acrilato de metilo. Así, a diferencia de la naturaleza de la sal de paladio, que apenas afectó a la reactividad, el papel del disolvente resultó crítico (Tabla 2.4). El empleo de disolventes apolares no coordinantes como el tolueno condujo a conversiones muy bajas (10%, entrada 1). Disolventes con mayor poder coordinante como el 1,2-dimetoxietano (17% conversión, entrada 2) o el 1,4-dioxano (63% conversión, entrada 3) mejoraron estos resultados, aunque sin superar el resultado original de la reacción en acetonitrilo (66% conversión). Los mejores resultados se obtuvieron en presencia de disolventes muy polares próticos como el AcOH (90% conversión, entrada 4) y apróticos como la DMF (98% conversión, entrada 5) o la DMA (100% conversión, entrada 6). La

menor eficacia observada en DMSO (25%, entrada 7) puede deberse, al menos en parte, a la superior capacidad como ligando de Pd^{II} de este disolvente al combinar átomos dadores duros (O) y blandos (S), estabilizando más eficazmente al paladio catiónico.

Tabla 2.4 Estudio del disolvente



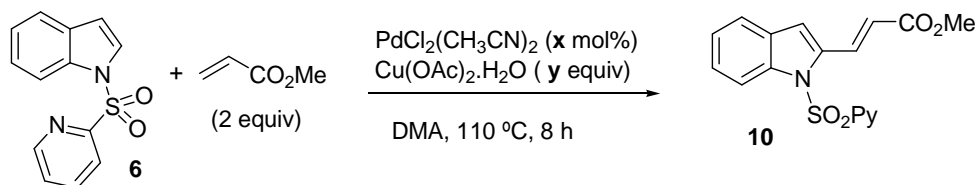
Entrada	Disolvente	Conversión (%) ^a
1	Tolueno	10
2	1,2 Dimetoxietano	17
3	1,4 Dioxano	63
4	AcOH	90
5	DMF	98
6	DMA	100
7	DMSO	25

^a Conversiones determinadas por ¹H-RMN.

d) Carga catalítica óptima

El importante incremento de reactividad en presencia de DMA como disolvente nos impulsó a investigar hasta que punto podría reducirse la carga catalítica manteniendo los tiempos de reacción en niveles aceptables. Sin embargo, como se muestra en la Tabla 2.5, el descenso de la cantidad de PdCl₂(CH₃CN)₂ del 10 mol% al 5 mol% se tradujo en un importante descenso en la conversión (45%) tras 8 h de reacción a 110 °C en presencia de 2 equivalentes de acetato de cobre. Sin embargo, sí fue posible reducir a 1 equivalente la cantidad de oxidante [Cu(OAc)₂·H₂O] sin que se observara una merma de la reactividad (100% de conversión tras 8 h de reacción) manteniendo la cantidad de Pd^{II} en el 10 mol%. Por otro lado, el empleo de cantidades subestequiométricas de Cu(OAc)₂ (0.5 equiv) efectuando la reacción bajo atmósfera de oxígeno permitió alcanzar un 70% de conversión.

Tabla 2.5 Disminución de la carga catalítica y oxidante



x mol%	y equiv	Conversión (%) ^a
10	2	100
5	2	45
10	1	100
10	0.5 ^b	70

^a Conversiones determinadas por ¹H-RMN. ^b Se realizó en atmósfera de oxígeno.

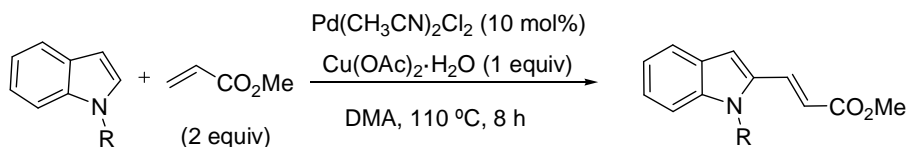
Estos estudios de optimización nos permitieron identificar como sistema catalítico óptimo la combinación de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (10 mol%) con una cantidad estequiométrica de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como oxidante, en DMA a 110 °C.

e) Influencia de la naturaleza del grupo *N*-protector.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, decidimos estudiar más exhaustivamente el efecto de la naturaleza del grupo *N*-protector del indol, lo que nos permitiría comprobar hasta qué punto la presencia del grupo coordinante 2-piridilsulfonilo resultaba esencial para lograr elevada reactividad y regiocontrol y si este efecto era general para otros derivados con grupos sulfonilo portadores de heteroátomos potencialmente coordinantes.

Para este estudio se sometieron tanto el indol libre **1** como los derivados **2-8**, a la reacción con acrilato de metilo en las condiciones optimizadas de reacción (Tabla 2.6). Los resultados obtenidos con el *N*-(2-piridil)sulfonil indol **6** se recogen en la entrada 2 para su comparación con el resto de derivados.

Tabla 2.6 Elección del grupo director

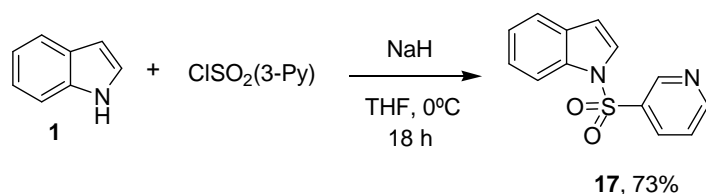


Entrada	R (Sustrato)	Producto	C2/C3 ^a	Rdto (%) ^b
1	Ts (2)	9	87:13	45 (30) ^d
2	(2-Piridil)SO ₂ (6)	10	>98:<2	100 (75) ^d
3	H (1)	11 ^c	<2:>98	75 (66) ^d
4	Boc (8)	12	68:32	10
5	Ns (3)	13	85:15	28
6	(2-Tienil)SO ₂ (4)	14	50:50	18
7	(8-Quinolil)SO ₂ (5)	15	79:21	70 (50) ^d
8	(Pirimidinil)SO ₂ (7)	16	-- ^e	-- ^e

^a Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^b Conversión (a partir del crudo de reacción). ^c Producto C-3 alquenilado. ^d En paréntesis, rendimiento aislado tras cromatografía en columna (los regioisómeros no pudieron ser separados). ^e Sólo se recuperó material de partida.

Como era de esperar, la reacción del indol *NH* libre **1** experimentó limpiamente la alquenilación en la posición C3 con completa regioselectividad (75% conversión, entrada 3). En cambio el derivado *N*-Boc **8**, con un grupo atractor de electrones en el nitrógeno, proporcionó una mezcla 68:32 de los productos alquenilados en las posiciones C2 y C3 respectivamente, aunque con una muy baja conversión (10%, entrada 4). La regioselectividad fue mayor al utilizar el grupo protector *N*-Nosilo, aunque la conversión fue igualmente muy baja (28%, entrada 5). La presencia de grupos *N*-heteroarilsulfonilo produjo un gran impacto tanto en la reactividad como en la regioselectividad. Por ejemplo, el *N*-(2-tienil)sulfonil indol **4** generó una mezcla de productos de olefinación en C2 y C3 con nula regioselectividad y una muy baja conversión (18%, entrada 6), mientras que el *N*-(8-quinolil)sulfonil indol **5** mostró una reactividad muy superior (70% conversión, 50% rendimiento en producto aislado, entrada 7) aunque condujo al producto de olefinación en C2 con moderada regioselectividad (C2/C3 = 79:21). Sorprendentemente, el derivado **7**, portador de un grupo *N*-(2-pirimidinil)sulfonilo, con un átomo de nitrógeno adicional con respecto a los grupos 2-piridilsulfonilo y 8-quinolilsulfonilo, se recuperó inalterado tras 8 h de reacción a 110 °C (entrada 8).

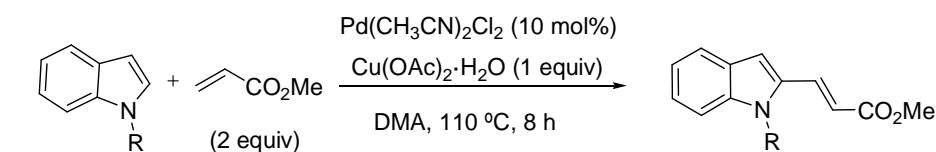
El incremento espectacular de la reactividad y regioselectividad del indol **6** en comparación con los otros siete derivados pone nuevamente de manifiesto el papel clave ejercido por el grupo protector 2-piridilsulfonilo como activante y controlador regioquímico del proceso, siendo el átomo de nitrógeno piridinico, en la posición adecuada presumiblemente para su quelación con el átomo de paladio, el responsable de dicho comportamiento. Para comprobar este aspecto y descartar factores electrónicos como causa de esta reactividad, se preparó el derivado *N*-(3-piridil)sulfonilado **17** (Esquema 2.16). El correspondiente cloruro de sulfonilo se preparó a partir del ácido 3-piridinossulfónico comercial mediante tratamiento con pentacloruro de fósforo y oxiclورو de fósforo, siguiendo el método descrito en la bibliografía.⁷⁶ A continuación, la *N*-sulfonilación del indol con este cloruro de sulfonilo en presencia de NaH como base en las condiciones habituales condujo al producto deseado **17** con buen rendimiento (73%).



Esquema 2.16

Este sustrato **17** es isómero del indol **6**, por lo que presenta características estéricas y electrónicas muy similares. Sin embargo, la posición *meta* del átomo de nitrógeno con respecto al grupo sulfonilo hace imposible la estabilización de un hipotético paladaciclo por coordinación directa con el átomo de paladio. En concordancia con esta hipótesis (Esquema 2.17), cuando se sometió el *N*-sulfonil indol **17** a las condiciones de reacción descritas en la Tabla 2.6 se obtuvo un resultado bastante similar, tanto en conversión como en regiocontrol, al proporcionado por los indoles con grupos *N*-Tosilo **2** y *N*-Nosilo **3** (27% conversión y C2/C3 = 76:24).

⁷⁶ E. J. Corey, G. H. Posner, R. F. Hatkinson, A. K. Wingard, D. J. Halloran, D. M. Radzik, J. J. Nash, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 389.



R (Sustrato)	Producto	C2/C3 ^a	Conversión (%) ^b
(2-Piridil)SO ₂ (6)	10	>98:<2	100 (75)
(3-Piridil)SO ₂ (17)	18	76:24	27

^a Determinado por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^b Conversión (a partir del crudo de reacción). En paréntesis, rendimiento aislado después de cromatografía en columna.

Esquema 2.17

2.5 Alcance estructural.

A continuación decidimos examinar el alcance estructural, tanto con respecto a la sustitución en el alqueno como en el componente indólico.

2.5.1 Versatilidad en el alqueno.

Como se muestra en el Tabla 2.7, los alquenos monosustituídos con grupos atractores de electrones típicamente utilizados en las reacciones de olefinación C–H catalizadas por paladio tales como acrilatos, acrilamidas o vinil fosfonatos demostraron ser compatibles con esta reacción de acoplamiento, generando los correspondientes productos de alquenilación en C2 con completo regiocontrol y estereoselectividad *E*. La reacción con acrilatos resultó altamente eficaz, con independencia del volumen estérico del grupo éster (productos **19** y **20**, 72 y 78% de rendimiento, respectivamente), mientras que la reacción con vinil fosfonato (producto **21**) y especialmente la *N,N*-dimetil acrilamida (producto **22**) transcurrieron con rendimientos inferiores (62% y 45%, respectivamente). En todos los casos, los rendimientos son superiores a los previamente descritos por Gaunt para la olefinación directa en C2 de indoles *NH*.⁶⁶

⁶⁶ N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125.

Tabla 2.7 Reactividad de alquenos monosustituídos con naturaleza aceptor de Michael

Entrada	EWG	Producto	Rdto (%)
1	CO ₂ Bu	19	72
2	CO ₂ <i>t</i> Bu	20	78
3	P(O)OMe ₂	21	45 (83) ^a
4	CONMe ₂	22	62

^aRendimiento basado en la cantidad de indol recuperado.

Por el contrario, la acroleína y el acrilonitrilo resultaron ineficaces o con bajísima conversión en estas condiciones de reacción. El empleo igualmente de propiolato de metilo resultó infructuoso.

La reacción resultó igualmente compatible con olefinas menos activadas como los derivados de estireno, cuyo acoplamiento con el indol **6** condujo a los correspondientes productos de olefinación nuevamente con completa regioselectividad C2, estereoselectividad *E* y buenos rendimientos (68-85%, Tabla 2.8, entradas 1-5). La reacción tolera sustituyentes tanto electrón-donadores (*p*-OAc, *p*-OMe) como electrón-atractores (*p*-F, *p*-Br) en el anillo aromático (del estireno), alcanzándose un 100% de conversión en todos los casos estudiados. Incluso olefinas monosustituídas no conjugadas tales como el 1-octeno o el *tert*-butiletileno proporcionaron buenos resultados, aunque mostraron una menor reactividad. La reacción con el 1-octeno condujo como único producto al indol alquenilado **28**, en el que el doble enlace no se encuentra conjugado con el indol (55% conversión, 40% rendimiento, entrada 6), mientras que el *tert*-butiletileno generó el aducto conjugado **29** con un 57% de rendimiento (entrada 7).⁷⁷

En este punto, es interesante destacar que salvo un ejemplo aislado relativo al acoplamiento directo con el estireno (47%),⁶⁸ este tipo de alquenos no habían sido empleados con éxito en la olefinación C2–H de indoles.

⁷⁷ Otras olefinas como el alilbenceno o bien alquinos como el fenilacetileno resultaron inertes en las condiciones de reacción.

⁶⁸ A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159.

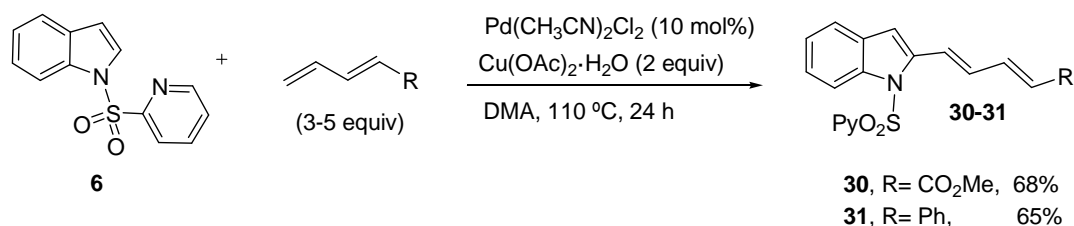
Tabla 2.8 Reactividad de alquenos monosustituídos no activados

Entrada	Alqueno	Producto	Rdto [%]	
1			23	85
2			24 , X=F	68
3			25 , X=Br	74
4			26 , R=Ac	75
5			27 , R=Me	80
6			28	40 (56) ^a
7			29	57

^a Rendimiento basado en la cantidad de indol recuperado.

La reacción es también muy eficaz con 1,3-dienos, un tipo de olefinas que han sido muy poco exploradas en procesos de olefinación C–H.⁷⁸ Así, las reacciones de acoplamiento del indol **6** con 2,4-pentadienoato de metilo y α -fenil-1,3-butadieno tuvieron lugar con completa quimioselectividad en el doble enlace terminal para dar los correspondientes indoles 2-dienil-sustituídos **30** y **31**, respectivamente, con buenos rendimientos (68% y 65%) (Esquema 2.18).

⁷⁸ Para un ejemplo aislado, véase: C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, M. R. Gagne, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066.



Teniendo en cuenta que tan sólo se encontraba descrito el uso de olefinas monosustituidas en la reacción de olefinación directa de indoles en C2, resultaba muy interesante poner a prueba nuestra metodología frente a olefinas 1,1-disustituidas. Muy satisfactoriamente, alquenos con este patrón de sustitución tales como metacrilato de metilo, α -fenilacrilato de metilo, α -etilacroleína y α -metilestireno proporcionaron buenos resultados (Tabla 2.10, 69-72% de rendimiento), conduciendo a los correspondientes productos de isomerización del doble enlace **32-35** con completa selectividad, excepto en el caso del compuesto **33** que se aisló como una mezcla de diastereoisómeros ($E/Z = 2.7:1$) fácilmente separable mediante cromatografía en columna. En cambio, el producto **34** se obtuvo como único diastereoisómero, cuya configuración *E* se determinó mediante estudios de RMN (principalmente experimentos NOE).⁷⁹

⁷⁹ La configuración *E* del producto **34** se pudo determinar gracias a la realización de experimentos NOESY 2D. Se encontró la existencia de señales de cruce NOE entre el protón vinílico de la cadena (H^2) y el protón del grupo formilo. Además la ausencia de NOE entre este último protón y el grupo metilo, así como un débil NOE existente entre el protón indólico H^1 y el grupo metilo, resultaron de gran valor para proponer una estereoquímica *E* en ese doble enlace, como se muestra en la figura.

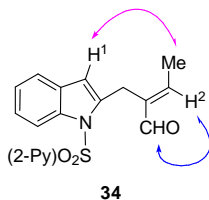


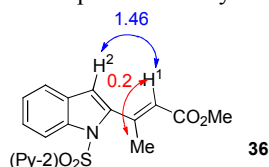
Tabla 2.9. Alcance estructural con alquenos 1,1-disustituídos

Entrada	Alqueno	Producto	Rdto (%)
1			72 ^a
2			69
3			70 ^{a,b}
4			71 ^a

^a Producto de alquenilación isomérico en el doble enlace. ^b Obtenido como único diastereoisómero.

Incluso más destacable es el hecho de que olefinas 1,2-disustituídas experimentaran limpiamente la reacción de acoplamiento oxidativo, dada la menor reactividad mostrada por este tipo de alquenos en la reacción de Fujiwara-Moritani (Tabla 2.10). Bajo las condiciones estándar de reacción, el (*E*)-crotonato de metilo y el (*E*)-propenilbenceno experimentaron limpiamente la reacción de olefinación con el indol **6** para dar las correspondientes olefinas trisustituídas **36**⁸⁰ (60% rendimiento, entrada 1) y **37**, esta última acompañada del

⁸⁰ La asignación estereoquímica *E* del producto **36** se basó en experimentos NOE, siendo las señales de cruce entre H¹ y H² (1.46%), así como la observada entre H¹ y el Me en posición β (0.2%) de gran valor diagnóstico. La estereoquímica *E* de los productos **37** y **39** se asignó por analogía al producto **36**.



correspondiente producto de isomerización del doble enlace **38** (**37** + **38**, 68% rendimiento, entrada 2). Incluso el dieno (*E,E*)-hexa-2,4-dienoato de metilo, reaccionó con completa quimio- (doble enlace distal), regio- (C2) y estereoselectividad (configuración *E*), para dar el dienil-indol **39** con un 60% de rendimiento (entrada 3).

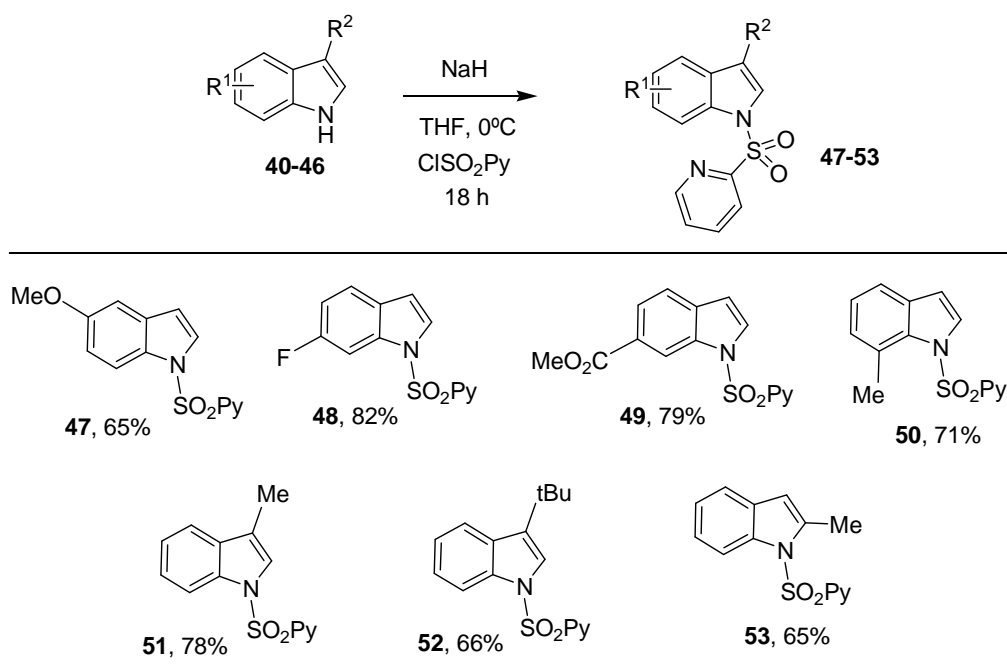
Tabla 2.10 Alcance estructural con alquenos 1,2-disustituídos

Entrada	Alqueno	Producto	Rdto [%]
1		 36^a	60
2		 37 + 38^b (40 : 60)	68
3		 39^a	60

^a Obtenido como único diastereoisómero. ^b Producto de alquenilación isomérico en el doble enlace.

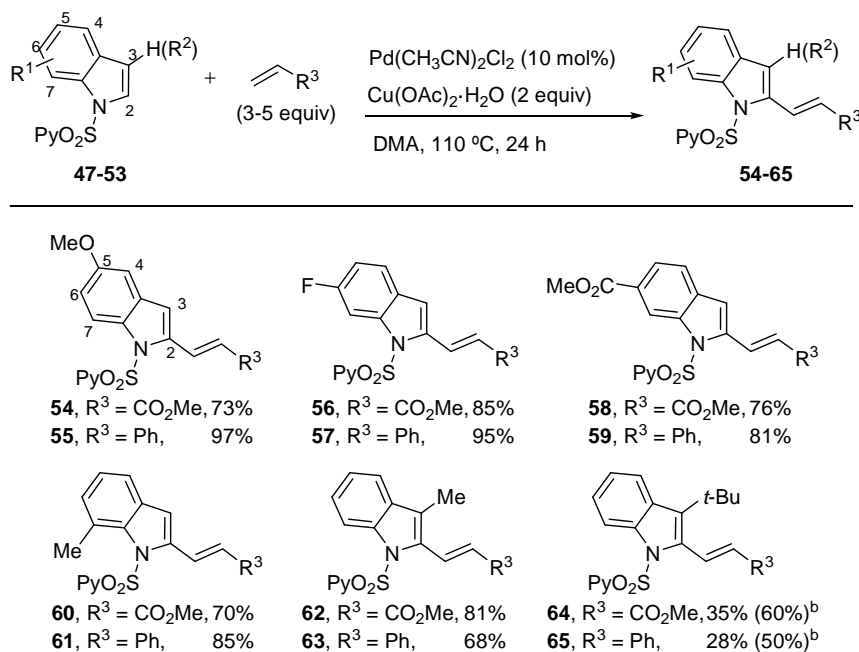
2.5.2 Versatilidad en el componente indólico

Dentro del estudio del alcance estructural del proceso, estudiamos a continuación el efecto de la sustitución en el derivado del indol. Para ello se preparó una amplia variedad de *N*-(2-piridil)sulfonyl indoles diferentemente sustituidos siguiendo el mismo procedimiento de *N*-sulfonilación empleado en la síntesis del derivado **6** (Esquema 2.19). Todos los derivados preparados se obtuvieron con buenos rendimientos (65-82%) como sólidos estables.



Esquema 2.19

A continuación, los siete derivados sintetizados (**47-53**) se sometieron a la reacción de olefinación en las condiciones optimizadas, eligiendo acrilato de metilo y estireno como olefinas modelo. Los resultados se recogen en el Esquema 2.20. La reacción tolera bastante bien la presencia de grupos tanto dadores como atractores de electrones en las posiciones 5, 6 ó 7 del esqueleto indólico, sin que la naturaleza electrónica del sustituyente produzca un impacto importante en la reactividad (productos **54-61**, 70-97% rendimiento).



^a Condiciones: Indol (0.1 mmol), Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (10 mol%), Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv), acrilato de metilo (3 equiv) o estireno (5 equiv), 20-24 h. ^b Rendimiento basado en el indol recuperado.

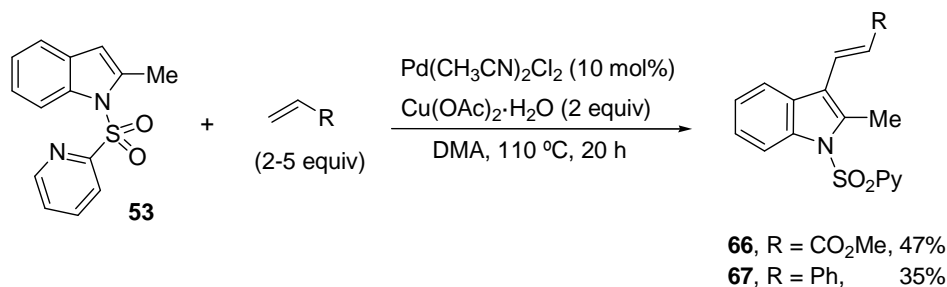
Esquema 2.20

La presencia de un sustituyente en C3 es compatible con el proceso, como lo demuestra la elevada reactividad del derivado de 3-metilindol **51** (productos **62** y **63**, 68% y 81% rendimiento, respectivamente). Incluso el indol altamente impedido estéricamente 3-*tert*-butilo **52** reaccionó con acrilato de metilo y estireno para dar los correspondientes aductos **64** y **65**, si bien en este caso con conversiones más bajas (44% y 35% respectivamente). No obstante, los productos **64** y **65** se formaron limpiamente y pudieron aislarse con modesto rendimiento (35% y 28%, respectivamente, 60% y 50% rendimiento basado en producto convertido). Estos resultados son muy destacables teniendo en cuenta la dificultad que entraña la obtención de indoles 2,3-disustituídos mediante funcionalización C–H intermolecular, bien a partir de indoles C2 sustituidos⁸¹ o bien desde indoles C3 sustituidos,⁸² debido a la elevada sensibilidad de este tipo de proceso a efectos estéricos.

⁸¹ a) M. Miyasaka, A. Fukushima, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3674; b) B. Tour, B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979.

⁸² L. Djakovitch, V. Dufaud, R. Zaidi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 715.

Como se muestra en el Esquema 2.21, cuando se bloquea la posición reactiva C2 del indol con un grupo metilo (sustrato **53**), la reacción de alquenilación tiene lugar selectivamente en la posición natural C3, aunque con rendimientos mucho más bajos (productos **66** y **67**, 47% y 35% rendimiento, respectivamente). En ningún caso de los estudiados se observaron productos de activación de la posición C7 del indol.

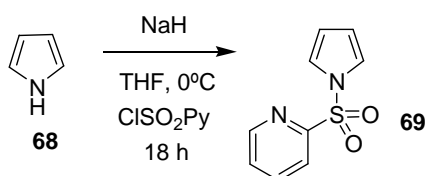


Esquema 2.21

2.6 Extensión del método a la olefinación C–H de pirroles

En vista de los buenos resultados obtenidos en la reacción de olefinación de indoles, nos planteamos estudiar la extensión de esta metodología a la funcionalización de otros heterociclos nitrogenados, comenzando con los derivados del pirrol, dada la gran relevancia de estos heteroarenos.

La *N*-sulfonilación del pirrol con cloruro de 2-piridilsulfonilo se llevó a cabo en condiciones idénticas a las empleadas para el indol y sus derivados, aislándose el derivado **69** como un sólido estable con un 86% de rendimiento (Esquema 2.22).

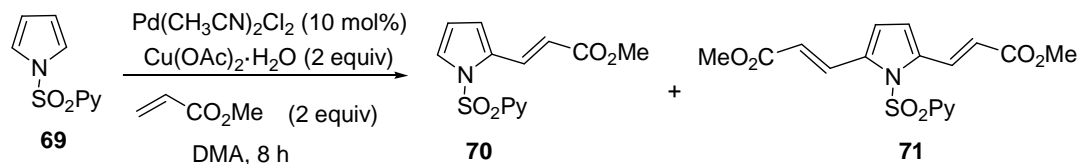


Esquema 2.22

Cuando el *N*-(2-piridil)sulfonil pirrol **69** se sometió a la reacción con acrilato de metilo en las condiciones previamente optimizadas para la olefinación de indoles se obtuvo una mezcla de productos mono- (**70**) y di-alquenilado (**71**) en relación 65:35 a favor del producto monoalquenilado (Esquema 2.23). Cuando se disminuyó la temperatura a 80 °C para suavizar las condiciones de reacción se observó una mejora en la selectividad hacia la formación del

Capítulo 2

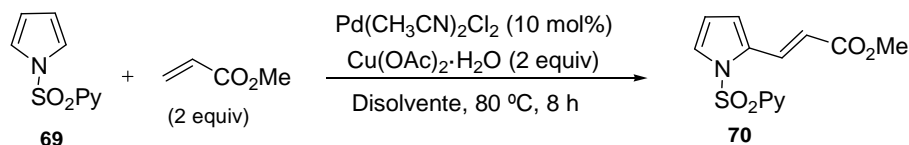
producto de mono-alquenilación, pero a costa de una merma en la conversión, recuperándose una cantidad sustancial de material de partida (70% de conversión).



Temperatura	69/70/71
110 °C	0:65:35
80 °C	30:60:10

Esquema 2.23

En un intento de encontrar condiciones que permitieran detener la reacción en el producto de mono-olefinación, se realizó un pequeño estudio de disolventes manteniendo inalterado el resto del sistema catalítico. Este estudio nos permitió encontrar que la reacción del pirrol **69** con acrilato de metilo (2 equiv) en CH₃CN conducía limpiamente al producto de mono-alquenilación **70** con completa selectividad y un 95% de conversión. En estas condiciones el compuesto **70** se aisló puro con un 81% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 2.24)

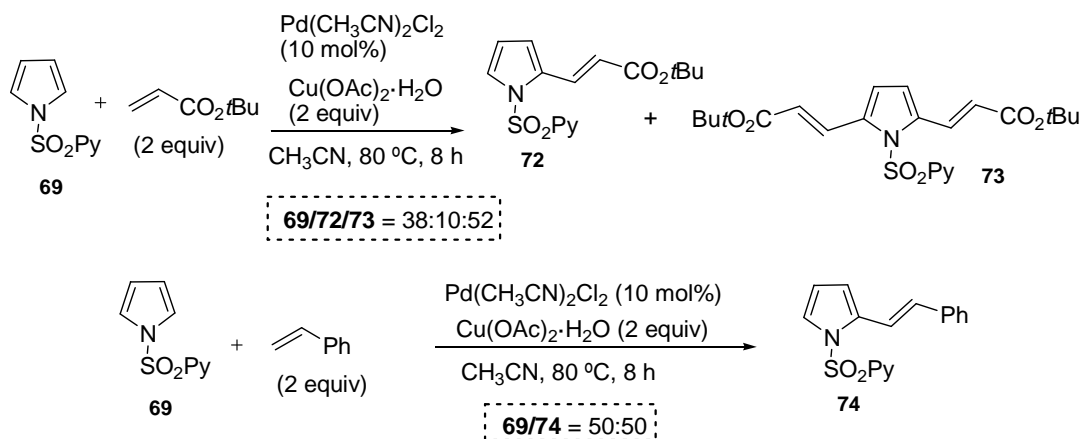


Disolvente	70 (%)	71 (%)	Rdto (%)
DMF	50	15	---
AcOH	40	20	---
CH ₃ CN	95	0	81

Esquema 2.24

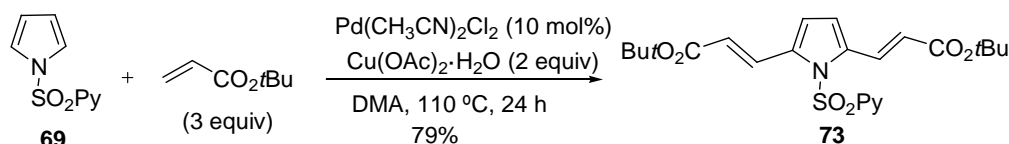
Desafortunadamente, estas condiciones de mono-alquenilación del derivado pirrólico **69** no pudieron extenderse al resto de alquenos. Por ejemplo, cuando se utilizó acrilato de *terc*butilo en lugar de acrilato de metilo en las condiciones anteriores (CH₃CN, 80 °C, 8 h), se obtuvo una mezcla 38:10:52 de producto monoalquenilado (**72**), producto dialquenilado (**73**) y material de partida (**69**), respectivamente (Esquema 2.25). El empleo de una olefina menos

reactiva como el estireno proporcionó una mezcla 1:1 de producto de partida (**69**) y producto mono-alquenilado (**74**) bajo idénticas condiciones.



Esquema 2.25

Mucho más sencillo resultó dirigir la reacción hacia la obtención del producto de doble alquenilación en las posiciones C2 y C5 del pirrol. Así, simplemente aumentando la cantidad de acrilato a 3 equivalentes y prolongando el tiempo de reacción a 24 horas se logró transformar limpiamente el pirrol **69** en el correspondiente producto de diolefinación **73**, que se aisló con un 79% de rendimiento (Esquema 2.26). En este caso se empleó acrilato de *t*-butilo al poseer éste un punto de ebullición (126 °C) superior al del acrilato de metilo (80 °C).

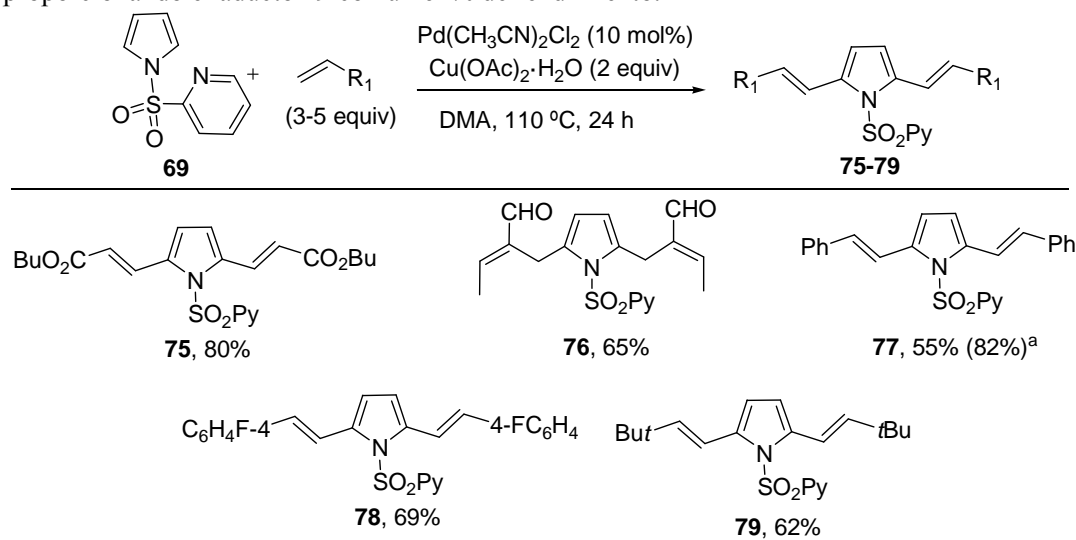


Esquema 2.26

A continuación pusimos a prueba la versatilidad estructural de la reacción de dialquenilación en cuanto al componente olefínico. Como se muestra en el Esquema 2.27, nuevamente olefinas con carácter aceptor de Michael monosustituidas como el acrilato de *n*-butilo, o bien 1,1-disustituidas como la α -etilacroleína resultaron muy eficaces en la reacción de olefinación, obteniéndose los productos de olefinación **75** y **76** con buenos rendimientos (65 y 80% respectivamente) y completa regio- y estereoselectividad. Al igual que ocurría en la reacción de acoplamiento del indol **7** con la α -etilacroleína (compuesto **34**) el producto **76**

presenta el doble enlace en posición no conjugada con el sistema aromático del pirrol. La configuración *E* de dicho alqueno se estableció nuevamente mediante experimentos NOE.⁸³

El estireno demostró ser también un alqueno eficaz en esta reacción, si bien mostró una menor reactividad frente a los derivados de indol, proporcionando el producto di-alquenilado **77** con un 55% de rendimiento (27% de sustrato de partida recuperado). Esta reactividad se incrementó sensiblemente al emplear un derivado más pobre en electrones como el 4-fluorostireno, observándose en este caso conversión completa (producto **78**, 69% rendimiento). La olefina no activada 3,3-dimetil-1-buteno resultó igualmente reactiva, proporcionando el aducto **79** con un 62% de rendimiento.

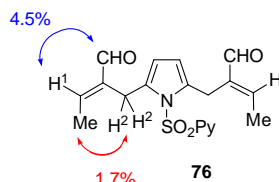


^a En parentesis, rendimiento basado en el pirrol recuperado **69**.

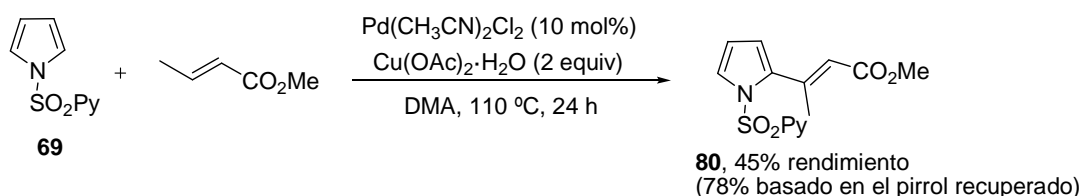
Esquema 2.27

La menor reactividad de los ésteres α,β -insaturados sustituidos en la posición β , como en el caso del crotonato de metilo, provocó la formación exclusiva del producto de

⁸³ La asignación estereoquímica del producto **76** se basó en experimentos NOE, siendo las señales de cruce entre el protón olefínico (H^1) y el protón del grupo formilo (4.5%), así como la observada entre los protones del grupo metilo y los protones del grupo metileno (H^2) (1.7%) de gran valor diagnóstico.



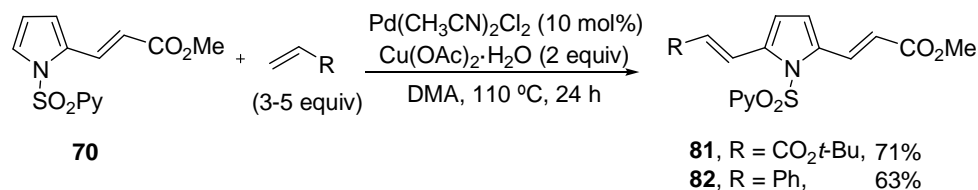
monoalquenilación en C2 **79**, con un 50% de conversión tras 24 h de reacción (Esquema 2.28). A pesar de esta modesta conversión, el estereoisómero *E* se formó limpiamente como único producto de reacción, aislándose con un 45% de rendimiento y recuperándose un 38% de sustrato de partida inalterado tras cromatografía en columna.



Esquema 2.28

Diolefinación secuencial del pirrol **69** en C2 y C5.

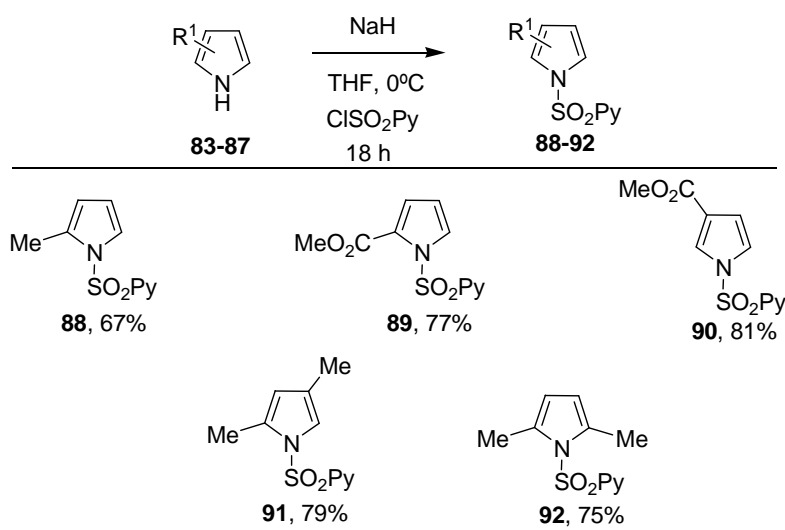
La obtención eficaz del producto de mono-alquenilación **70** permitió el acceso a pirroles 2,5-dialquenilados no simétricos sin más que someter el producto **70** a una segunda reacción de olefinación en C5 con un alqueno diferente. El Esquema 2.29 recoge la formación de los productos de doble alquenilación secuencial, **81** y **82** mediante reacción de **70** con acrilato de *tert*-butilo (**81**, 71% rendimiento) o estireno (**82**, 63% rendimiento).



Esquema 2.29

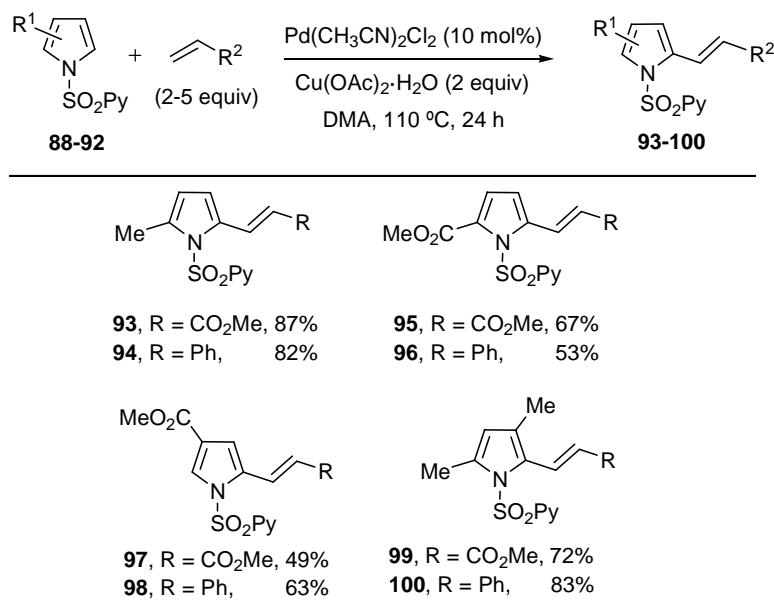
2.6.1 Alcance estructural: sustitución en el pirrol.

Para estudiar la generalidad de la reacción con respecto a la sustitución en el pirrol se efectuó la protección de una amplia variedad de derivados de pirrol comerciales (**83-87**) con cloruro de 2-piridilsulfonilo en las condiciones habituales de *N*-sulfonilación. Así se obtuvieron con buenos rendimientos (67-81%) pirroles mono- y di-sustituídos con grupos de distinta naturaleza (productos **88-92**, Esquema 2.30).



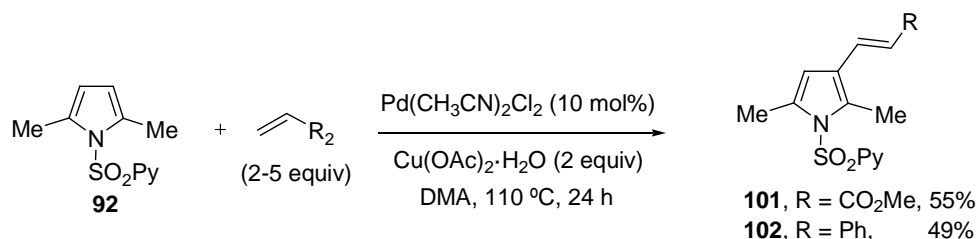
Esquema 2.30

Los resultados obtenidos en la reacción de la selección de *N*-(2piridil)sulfonyl pirroles anteriormente sintetizados con acrilato de metilo y estireno como olefinas modelo se muestran en el Esquema 2.31. Tanto pirroles sustituidos con grupos dadores de electrones (Me) como con grupos atractores de electrones (CO₂Me) demostraron ser compatibles en las condiciones de reacción optimizadas. Los derivados α -sustituidos **88** y **89** proporcionaron los productos esperados de olefinación en C2 con rendimientos de moderados a buenos (productos **93-96**, 53-87% rendimiento). Dentro de esta serie, es importante señalar que se observó una clara diferencia de reactividad entre el pirrol 2-metilsustituido y el 2-metoxycarbonil sustituido, siendo este último, más pobre en electrones, notablemente menos reactivo. El método también tolera sustitución en la posición β del pirrol. Por ejemplo, el derivado 3-metoxycarbonil-sustituido **90** indujo alquienilación con completo regiocontrol en la posición α electrónicamente más reactiva y estéricamente menos impedida, generando los correspondientes productos **97** y **98** con rendimientos aceptables (49% y 63%, respectivamente). El derivado del pirrol 2,4 disustituido **91** sufrió alquienilación en la única posición α disponible con buenos rendimientos (productos **99** y **100**, 72% y 83%, respectivamente).



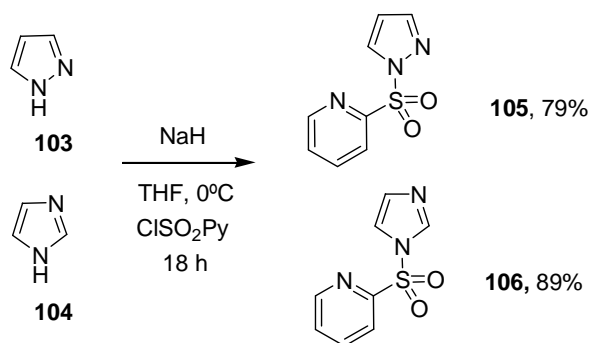
Esquema 2.31

Como último ejemplo de sustitución en el esqueleto del pirrol, cuando el derivado 2,5-disustituido **92**, que posee las dos posiciones α bloqueadas, se sometió a la reacción modelo con acrilato de metilo y estireno, se observó mono-alkenilación en la posición β , aunque con una reactividad muy inferior a la observada en posiciones α (Esquema 2.32). Este resultado recuerda al observado previamente en la reacción de olefinación del indol 2-metilsustituido **53** para dar lugar a los productos **66** y **67**, alquenilados en la posición C3.



Esquema 2.32

Ante el éxito obtenido en la olefinación de indoles y pirroles, se intentó extender esta metodología a otras familias de heterociclos como los derivados de pirazol o imidazol. La *N*-sulfonilación de pirazol y de imidazol se llevó a cabo en condiciones idénticas a las empleadas para el indol y el pirrol, aislándose los correspondientes derivados **105** y **106** como sólidos estables con muy buenos rendimientos (Esquema 2.33).



Esquema 2.17

Desafortunadamente, cuando se intentó realizar la alquenilación de cualquiera de los derivados **105** ó **106** en las condiciones optimizadas se recuperó el material de partida inalterado en ambos casos, probablemente debido a la presencia de un átomo de nitrógeno básico adicional capaz de unirse al Pd(II) e inhibir la catálisis.

2.7 Eliminación del grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas.

La eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo de los indoles y pirroles alquenilados para generar los correspondientes heteroareños con el *NH* libre resultaba fundamental para el desarrollo de aplicaciones sintéticas. En este sentido, una de las grandes ventajas que conlleva el empleo del grupo *N*-(2-piridil)sulfonilo es la fácil desprotección de los productos obtenidos.⁸⁴

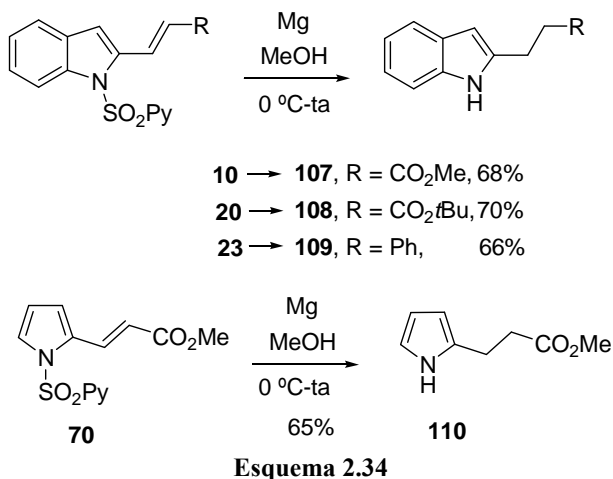
2.7.1. Desprotección con Mg/MeOH.

Como ha quedado reflejado en la introducción de la presente memoria, nuestro grupo había demostrado la fácil desprotección de 2-piridilsulfonamidas mediante tratamiento con Mg metal (en virutas, 10 equiv) en MeOH a 0 °C y posterior agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante varias horas.⁸⁵ Cuando los *N*-(2-piridil)sulfonil indoles **10**, **20** y **23** se sometieron a este procedimiento se observó (tras 24 horas) la esperada reacción de *N*-desulfonilación, pero acompañada de la reducción *in situ* de la función alqueno, obteniéndose con buenos rendimientos (66-70%) los correspondientes indoles C2 alquilados **107-109** (Esquema 2.34). Igualmente, este método de desprotección pudo aplicarse a los derivados del

⁸⁴ C. S. Pak, D. S. Lim, *Synth. Commun.* **2001**, 2209.

⁸⁵ Condiciones previamente descritas para la desulfonilación de 2-piridilsulfonamidas: J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 9257.

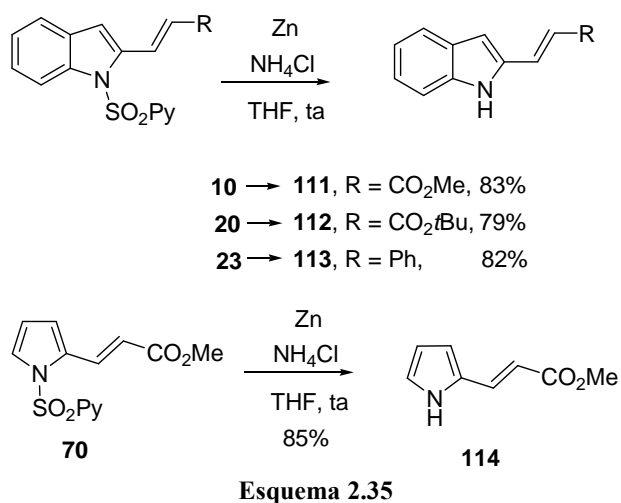
pirrol con una eficacia comparable, como lo demuestra la transformación del producto de olefinación con acrilato de metilo **70** en el correspondiente 2-(metoxicarbonil)etil pirrol **110** con un 65% de rendimiento.



2.7.2 Desprotección con Zn/NH₄Cl.

A pesar de que habíamos logrado nuestro objetivo de eliminar el grupo activante/protector, el potencial sintético de esta metodología de funcionalización C–H se vería incrementado si la agrupación alqueno de los productos resultantes sobreviviera a las condiciones de desprotección. Tras una intensa búsqueda encontramos un método de desulfonilación compatible la presencia del alqueno conjugado. Así, el tratamiento de los mismos indoles **10**, **20** y **23** con Zn activado⁸⁶ (en polvo, 50 equiv) en una mezcla THF/NH₄Cl sat 1:1 a temperatura ambiente permitió obtener con buenos rendimientos (79-83%), incluso superiores a los de la desprotección con Mg/MeOH, los correspondientes indoles NH C2 alquenilados **111-113** (Esquema 2.35). Asimismo, la formación limpia del pirrol NH **114** a partir del derivado **70** en idénticas condiciones de reacción (85% de rendimiento) demuestra, al igual que en el caso anterior, la fácil extensión de este método de desprotección a derivados de pirrol.

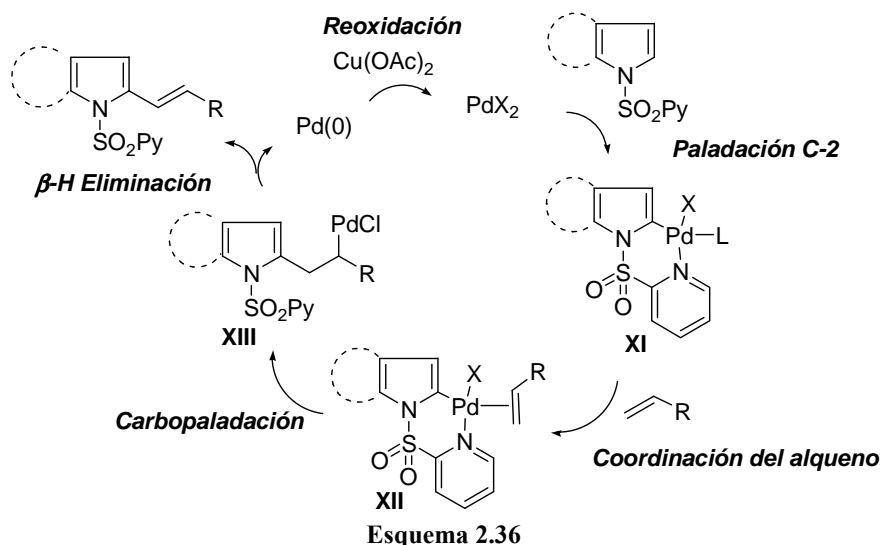
⁸⁶ La activación del Zn se realizó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía: a) R.A. Holton, D. J. Crouse, A. D. Williams, R. M. Kennedy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2317. b) a) R.A. Holton, R. M. Kennedy, H-B. Kim, M. E. Kraft, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1597.



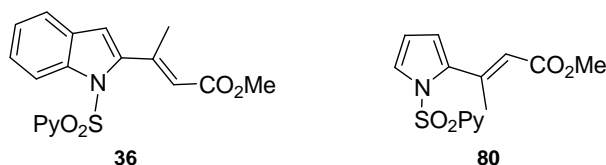
Esquema 2.35

2.8 Interpretación mecanística.

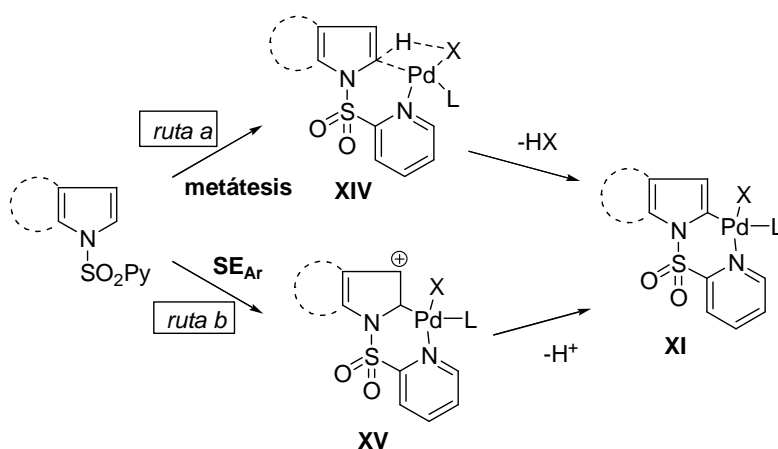
El papel clave ejercido por el grupo 2-piridilsulfonilo como activante y controlador de la regioselectividad sugería, como ya se ha apuntado anteriormente, la ciclopaladación en la posición C2 del indol (o pirrol) asistida por la coordinación del átomo de paladio(II) al nitrógeno piridínico del grupo 2-piridilsulfonilo, estabilizando así el paladaciclo intermedio de seis miembros **XI** (Esquema 2.36). La coordinación posterior del alqueno (intermedio **XII**) seguida de una inserción del Pd en este mismo alqueno y posterior migración 1,2 permitiría obtener el intermedio σ -alquil-Pd **XIII**, cuya rápida evolución mediante β -eliminación de hidruro explicaría la formación del producto de olefinación. Finalmente, el ciclo catalítico se cerraría por acción del acetato de cobre(II), que actuaría como oxidante, reoxidando el complejo de Pd⁰ generado a la especie de Pd^{II} catalíticamente activa.



En total concordancia con el carácter estereoespecífico *sin* tanto de la etapa de inserción migratoria de la olefina como de la β -eliminación de hidruro, la reacción de alquienilación del indol **7** y pirrol **70** con el *E*-metilcrotonato, condujeron de forma estereoespecífica a los correspondientes alquenos trisustituidos de configuración *E* para el doble enlace (indol **36** y pirrol **80**, Figura 2.4).



En términos generales, la etapa clave de ciclopaladación en C- α puede tener lugar a través de un mecanismo concertado de metalación-desprotonación (metátesis de enlace σ , Esquema 2.37, ruta a) o mediante un proceso de tipo sustitución electrófila aromática (S_EAr) de una especie altamente electrófila de paladio(II) (Esquema 2.37, ruta b). Para obtener alguna pista mecanística acerca del curso de la reacción, diseñamos algunos experimentos mecanísticos.

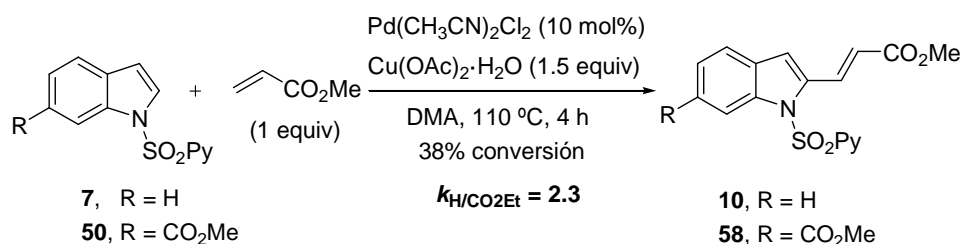


Esquema 2.37

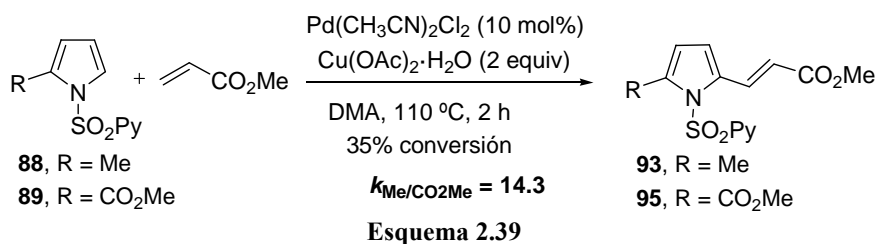
2.8.1 Experimentos cinéticos competitivos

Tanto los derivados de indol como los de pirrol destacan por su elevada reactividad en procesos de sustitución electrófila aromática. En consecuencia, estos compuestos son muy sensibles a los efectos electrónicos de sus sustituyentes. Por esta razón, comenzamos realizando experimentos cinéticos competitivos entre parejas de compuestos con propiedades electrónicas muy diferentes.

Así, en primer lugar, se sometió una mezcla equimolar del *N*-(2-piridil)sulfonil indol no sustituido **7** y el derivado electrónicamente deficiente 6-metoxycarbonil-sustituido **50**, a la reacción con acrilato de metilo bajo las condiciones estándar de reacción durante 4 horas (38% de conversión, Esquema 2.38). Tras analizar el crudo de reacción por ¹H-RMN, este experimento reveló que el sustrato más nucleófilo **7** había reaccionado preferentemente en comparación con el derivado **50**, dando lugar a una mezcla 2.3:1 de los correspondientes productos de olefinación **10** y **58** respectivamente, lo que refleja una relación de velocidad relativa $k_H/k_{CO_2Me} = 2.3$.



La misma tendencia, pero aún más acusada como era esperable, ya que en este caso el sustituyente está directamente unido al anillo reactivo, se observó en el caso de los derivados del pirrol (Esquema 2.39). La reacción de una mezcla equimolar del pirrol 2-metil-sustituido **88** y el 2-metoxycarbonil-sustituido **89** con acrilato de metilo en las condiciones estándar durante 2 h (35% de conversión) proporcionó con elevada selectividad el producto **93**, procedente de la olefinación del pirrol más rico en electrones **88** (**93:95** = 14.3:1, $k_{\text{Me}}/k_{\text{CO}_2\text{Me}} = 14.3$).



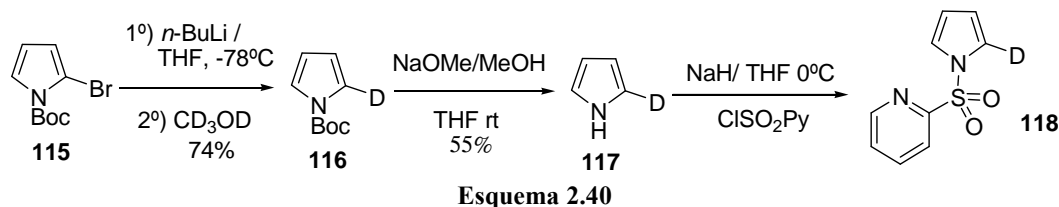
Esta fuerte dependencia de la reactividad con el carácter electrónico del sustrato aromático sugiere un mecanismo de paladación electrófila para la formación del paladaciclo clave **XI** (Esquema 2.37).

2.8.2 Determinación del efecto isotópico cinético intramolecular

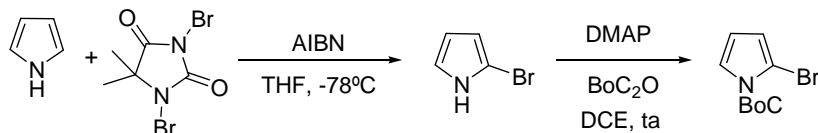
Frecuentemente, conocer si la rotura de un enlace concreto está implicado en el paso limitante de la velocidad (o alguno de los que lo preceden) proporciona una información mecanística muy útil. El efecto cinético isotópico se define como la relación entre las velocidades de reacción relativas observada cuando en uno de los reactivos un átomo es sustituido por uno de sus isótopos. Esta sustitución isotópica modificará significativamente la velocidad de reacción cuando el reemplazo isotópico se da en un enlace químico que se rompe o forma en el paso limitante de la velocidad (efecto isotópico primario). Los dos enlaces tendrán la misma naturaleza química ya que estamos utilizando isótopos del mismo elemento. En cambio, la frecuencia de vibración y por ello la energía de disociación de los

dos enlaces será ligeramente diferente debido a que los átomos tendrán diferente masa (a mayor masa, mayor energía). La diferente fuerza de enlace afectará sin duda a la velocidad de ruptura de dicho enlace. Los cambios isotópicos son más pronunciados cuando el cambio relativo en masa es mayor. Por ejemplo, el cambio de un átomo de hidrógeno por deuterio representa un 100% de incremento de masa, por lo que es muy adecuado para medir efectos cinéticos isotópicos. De hecho, la medida del efecto cinético isotópico C–H/C–D ha sido una herramienta muy utilizada para extraer información mecanística en procesos de funcionalización C–H, ya que un cambio significativo en la velocidad de reacción cuando un ^1H es reemplazado por un ^2D sugiere poderosamente que dicho enlace C–H o C–D está implicado en la etapa determinante de la velocidad.

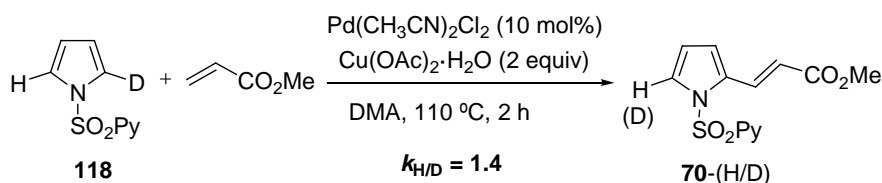
Nosotros decidimos evaluar el efecto cinético isotópico intramolecular de nuestra reacción utilizando como sustrato el *N*-(2-piridil)sulfonyl pirrol monodeuterado en C α (producto **118**). La síntesis de este compuesto **118** se realizó mediante la secuencia de 3 etapas mostrada en el Esquema 2.40 a partir del producto 2-bromo-*N*-*tert*-butoxicarbonil pirrol **114**, el cual se sintetizó previamente en 2 etapas siguiendo el método descrito en la bibliografía, consistente en una bromación radicalaria regioselectiva del pirrol *NH* y posterior protección con carbamato de di-*tert*-butilo.⁸⁷ La reacción de intercambio bromo-litio por tratamiento con *n*-butil litio (THF, -78 °C) y subsiguiente deuteración con metanol D-4 condujo limpiamente al pirrol monodeuterado **115**, que se aisló con un 74% de rendimiento y una deuteración mayor del 95%. El intercambio de grupo protector Boc/(2-piridil)sulfonyl se efectuó con un 55% de rendimiento por reacción de **116** con metóxido sódico y posterior reacción del correspondiente pirrol *NH* con cloruro de 2-piridilsulfonyl en las condiciones habituales.



⁸⁷ W. Chen, E. K. Stephenson, M. P. Cava, T. A. Jackson, *Org. Synth.* **1992**, 70, 151.



Una vez sintetizado el producto deuterado **118**, éste se hizo reaccionar con acrilato de metilo (2 equiv) en las condiciones optimizadas de alquienilación durante 2 h (Esquema 2.41). En idénticas condiciones habíamos comprobado previamente que el sustrato análogo no deuterado **69** conducía exclusivamente al producto de monoalquienilación **70** con una idéntica conversión. De acuerdo con este resultado, la reacción del pirrol **118** condujo a una mezcla 1.4:1 de los productos **70-H** y **70-D**, respectivamente con una conversión del 20%. Dicha proporción de productos se corresponde con una relación cinética $k_H/k_D = 1.4$. La Figura 2.5 muestra el espectro de ^1H -RMN correspondiente a la mezcla **70-H/70-D**, obtenida tras purificación cromatográfica (como es evidente, ambos productos presentan idéntico Rf). La señal marcada en dicho espectro se corresponde con el hidrógeno en C5 del producto **70-H**. De acuerdo con la integral del resto de señales del espectro, el hecho de que dicha señal integre para 0.37 protones sólo puede significar que el resto del valor de la integral hasta 1.0 se corresponda con la proporción de **70-D**, cuyo deuterio en C5 lógicamente no se observa en el espectro.



Esquema 2.41

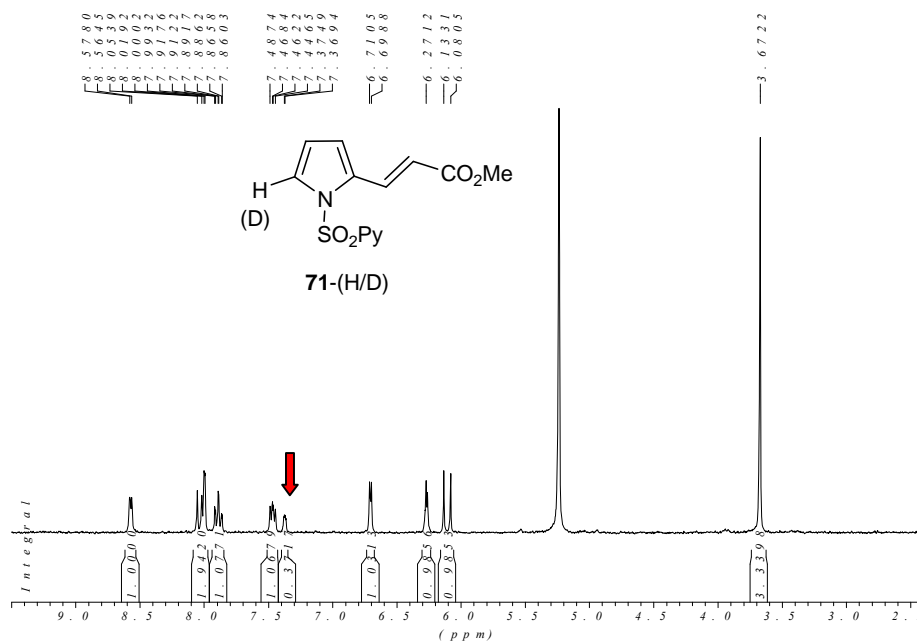
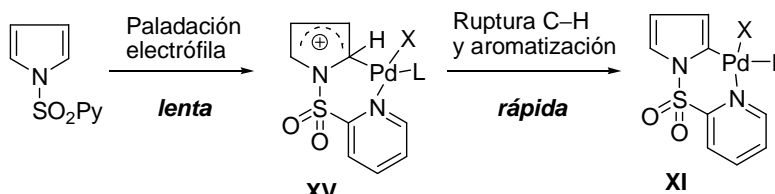


Figura 2.5 Espectro de RMN de protón del compuesto 71-(H/D)

Este valor tan bajo de efecto cinético puede considerarse como una evidencia adicional que apoya un mecanismo de tipo paladación electrófila aromática, ya que sugiere que la ruptura del enlace C–H no constituye la etapa determinante de la velocidad, sino la etapa previa de paladación electrófila (Esquema 2.37). En consonancia con esta hipótesis, valores similarmente bajos de efecto cinético isotópico se han descrito previamente en reacciones de arilación en C2 de indoles, proponiendo los autores un mecanismo de paladación electrófila frente a un proceso de activación C–H directa.⁸⁸ En cambio, por lo general se han descrito valores de efecto isotópico cinético superiores a 3 para mecanismos concertados de metalación/desprotección.^{89,90}

⁸⁸ a) B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050. Resultados similares en otros sistemas aromáticos: b) J.-J. Li, R. Giri, J.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6979; c) S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2333.

⁸⁹ a) S. Pascual, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6021; b) D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880; c) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*



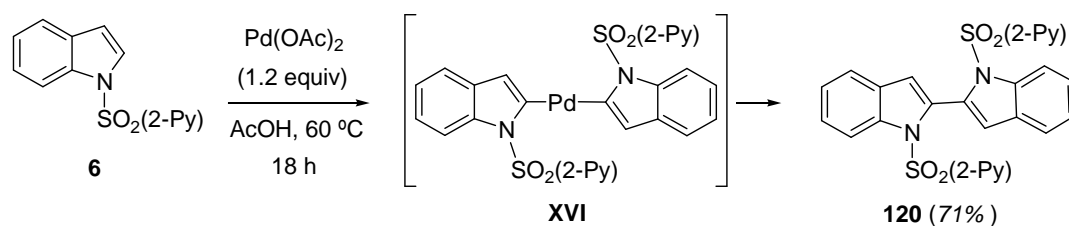
Esquema 2.42

2.8.3 Intentos de aislar el paladaciclo

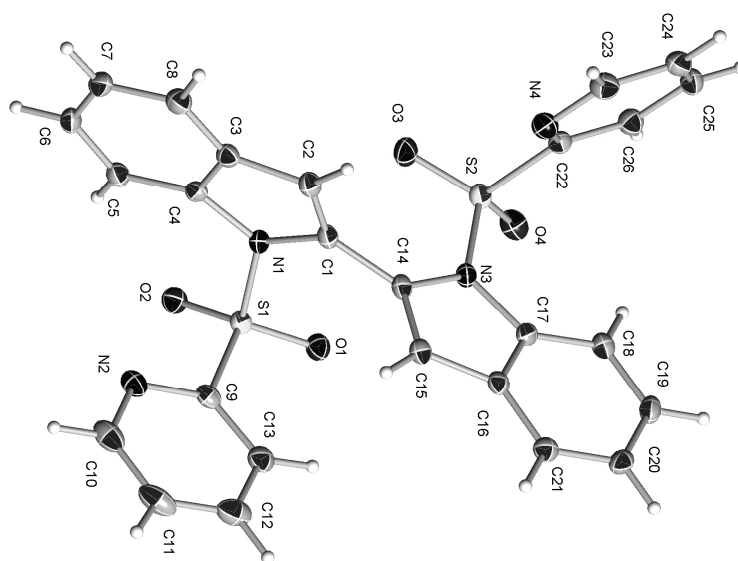
En un intento de aislar el paladaciclo intermedio implicado en la reacción, se hizo reaccionar el indol **6** con cantidad estequiométrica de Pd(OAc) (1.2 equiv) en AcOH durante 18 h a 60 °C (Esquema 2.43). Sin embargo, en estas condiciones en lugar del paladaciclo deseado, se observó la formación limpia del 2,2-biindol **120**, que se aisló con un rendimiento del 71% tras cromatografía en columna. La estructura del compuesto **120** fue confirmada inequívocamente por cristalografía de rayos X, a partir de un monocristal obtenido por difusión lenta de hexano sobre una disolución del producto en CH₂Cl₂ a 4 °C. La formación del producto **120** indica un doble proceso de activación C-H en C2, sugiriendo la formación del intermedio bis-indólico paladado en C2 **XVI**, que evolucionaría rápidamente mediante eliminación reductora para generar el biindol observado **120**.

2008, 130, 10848; d) Z. Shi, B. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, C. Qin, Y. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5554.

⁹⁰ En principio también podría proponerse un mecanismo análogo al propuesto por el grupo de Gaunt y otros autores (Véase Esquema 2.6) que implicaría una paladación inicial en C3 y posterior migración del Pd a C2 [referencias 10 (N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3125) y 32a (B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050)]. No obstante, dicho curso de reacción parece mucho menos probable en nuestro caso dado el atenuado carácter nucleofílico de la posición C3 debido a la presencia del grupo *N*-sulfonilo (frente a indoles *NH* o *NMe* en los casos anteriormente citados). Por otra parte, la elevada reactividad observada en el caso del indol **52**, con un sustituyente metilo en la posición C3 y el hecho de que incluso el derivado del indol con un grupo *tert*-butilo en C3 **53** participe en la reacción, parecen apuntar igualmente en contra de esta migración C3/C2, ya que en estos sustratos la paladación en C3 estaría muy dificultada por la mayor congestión estérica.



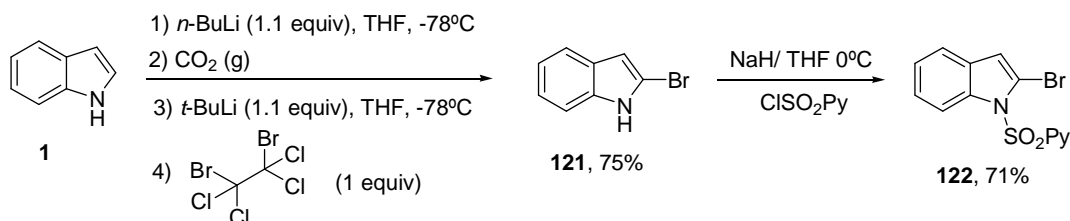
Esquema 2.43



Se utilizaron posteriormente otras condiciones de reacción (disolvente, fuente de paladio, temperatura), pero en ningún caso se pudo aislar el posible intermediario paladaciclo a partir del indol **6**. Por ello decidimos cambiar de aproximación y pensamos en una ruta indirecta que permitiera efectuar la paladación en C2 en condiciones más suaves. En concreto, nos planteamos como alternativa la obtención de dicho paladaciclo mediante adición oxidante de cantidad estequiométrica de un complejo de paladio(0) al 2-bromo *N*-(2-piridil)sulfonyl indol **122**. Esto nos permitiría comprobar la estabilización ejercida por el grupo *N*-2-piridilsulfonyl director, así como el modo de coordinación de dicho grupo al átomo de paladio.

La síntesis de este derivado bromado **122** se realizó en tres etapas de acuerdo a la secuencia mostrada en el Esquema 2.44. La introducción regiocontrolada de un átomo de bromo en la

posición C2 del indol se logró siguiendo el método de bromación descarboxilativa diseñado por el grupo de Bergman y Venemalm,⁹¹ que conduce al 2-bromoindol **121** con un 75% de rendimiento. A continuación, la N-sulfonilación de **121** con cloruro de 2-piridilsulfonilo en las condiciones básicas habituales conduce al compuesto deseado **122** con buen rendimiento (71%).



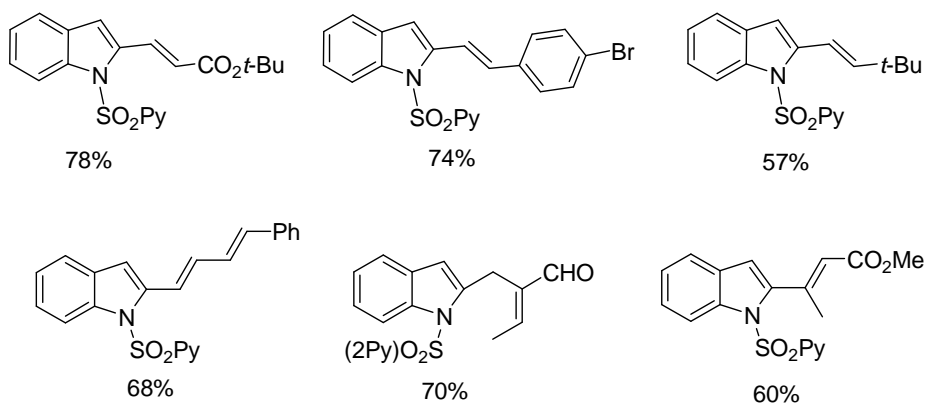
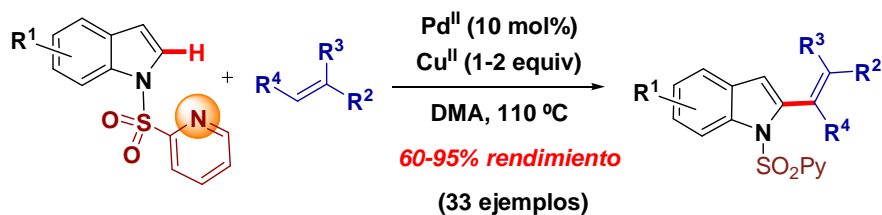
Esquema 2.44

Desafortunadamente, todos los intentos de formación del paladaciclo deseado a partir del sustrato **122** utilizando diferentes fuentes de paladio así como una amplia variedad de condiciones de reacción resultaron en crudos de reacción muy complejos.

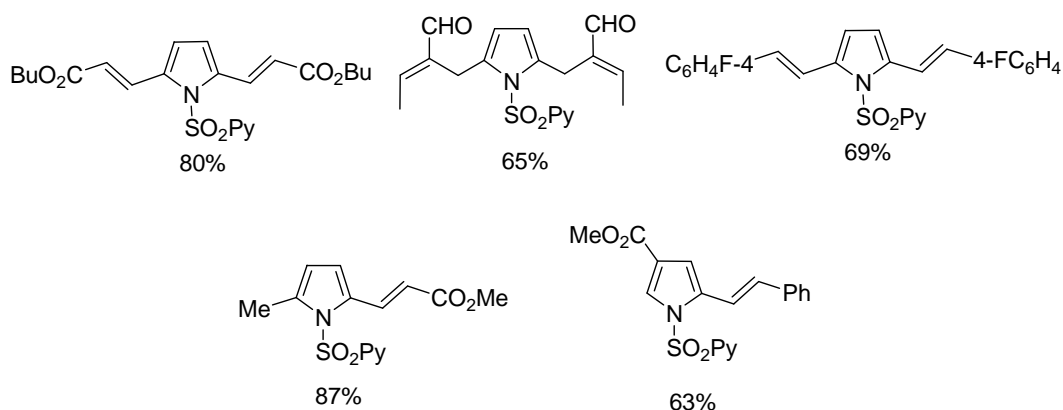
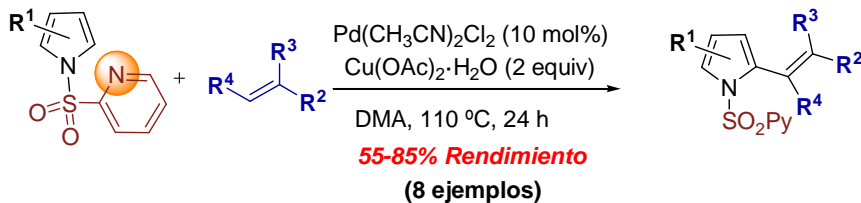
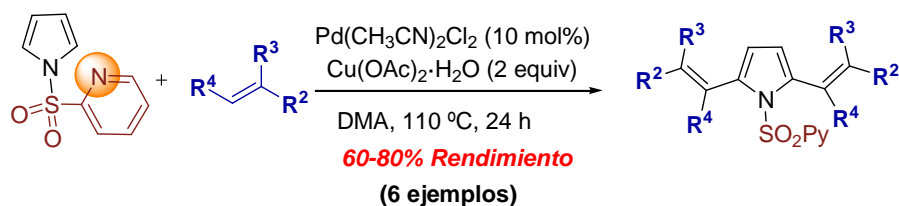
2.9 Conclusiones.

1. El grupo *N*-2-piridilsulfonilo fácilmente instalable y eliminable ha demostrado ser un excelente grupo director en la olefinación C–H intermolecular catalizada por paladio(II) de indoles. La reacción tiene lugar con un completo regiocontrol en la posición menos reactiva C2, conduciendo a los correspondientes productos con elevados rendimientos (típicamente por encima del 70%). Además de la versatilidad estructural con respecto a la sustitución en el heterociclo, uno de los puntos más destacables de esta metodología es la excepcional versatilidad con respecto a la sustitución en el alqueno, obteniéndose excelentes resultados con olefinas monoactivadas con grupos atractores de electrones, olefinas menos activadas como estirenos, así como olefinas muy poco o nada exploradas en procesos de olefinación directa como 1,3-dienos y olefinas conjugadas 1,1- y 1,2- disustituidas.

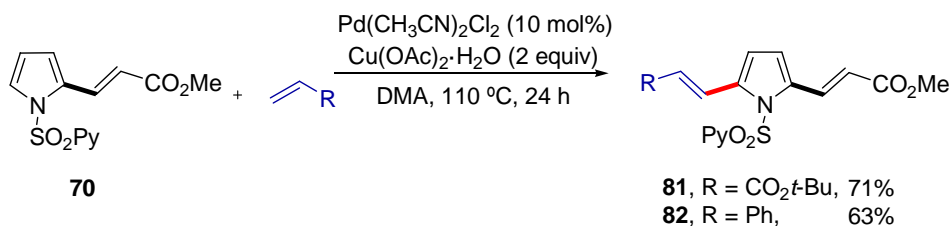
⁹¹ J. Berman, L. Venemalm *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2495.



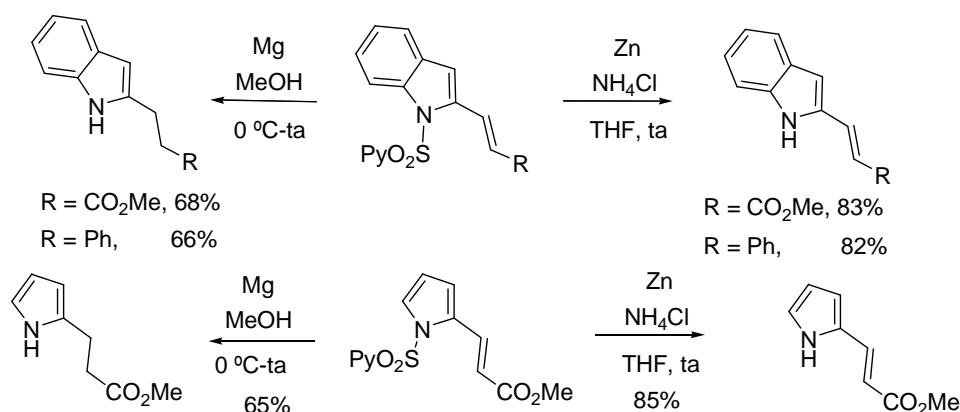
2. Esta metodología de alquienilación C–H se ha podido extender a otra familia importante de compuestos como los pirroles utilizando el mismo grupo sulfonilo director, manteniendo la gran versatilidad en el alqueno. En las condiciones optimizadas de reacción para los sistemas de indol se producen limpiamente los correspondientes productos de doble olefinación en las posiciones orto C2 y C5 con completa regioselectividad.



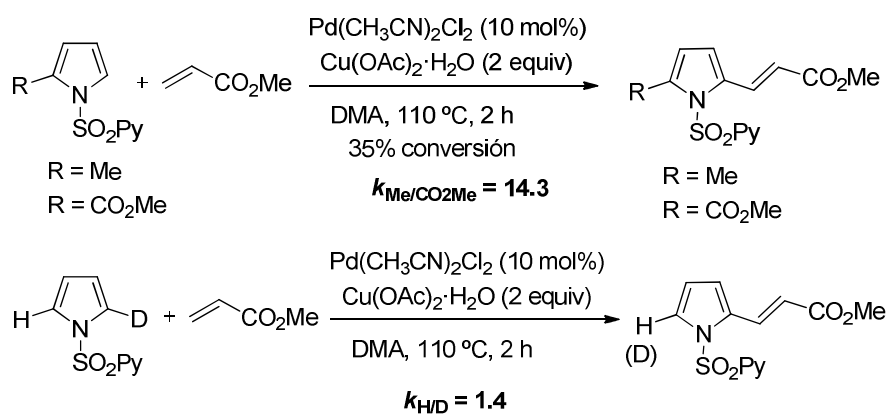
Es interesante también destacar que se ha logrado la mono-alkenilación regioselectiva en C2 del pirrol **69** con acrilato de metilo en condiciones más suaves de reacción (CH_3CN , 80 °C, 8 h). Este compuesto ha permitido el acceso a pirroles asimétricamente di-olefinados en C2 y C5 mediante una segunda olefinación en C5 con un alqueno diferente.



3. Se han puesto a punto dos procedimientos altamente eficaces para la eliminación reductora del grupo activante/protector 2-piridilsulfonilo en condiciones suaves de reacción. El empleo de Mg (virutas) como agente reductor (MeOH, temperatura ambiente) conduce a los derivados de indol o pirrol C2-alquil-sustituídos como consecuencia de la reducción adicional del doble enlace conjugado de los productos. En cambio, la reacción en presencia de Zn (polvo, THF/NH₄Cl sat., temperatura ambiente) permite conservar el doble enlace de los aductos finales proporcionando los correspondientes indoles y pirroles libres (NH) C2-alquenil-sustituídos.



4. Estudios mecanísticos basados en reacciones con sustratos de partida marcados isotópicamente (medidas del efecto isotópico cinético), así como estudios cinéticos competitivos realizados con sustratos con diferente naturaleza electrónica sugieren un mecanismo de paladación electrófila aromática asistida por coordinación con el grupo *N*-(2-piridil)sulfonilo para la etapa clave de paladación en C2.



CAPÍTULO 3:
REACCIÓN DE ALQUENILACIÓN DE ANILINAS Y ARILALQUILAMINAS

3.0 Reacción de alquilación de anilinas y arilalquilaminas

3.1 Importancia de los compuestos nitrogenados

Los compuestos orgánicos que contienen nitrógeno están ampliamente distribuidos en la naturaleza y son esenciales para la vida ya que desempeñan un papel vital en el metabolismo de las células. La Figura 3.1 muestra algunos ejemplos de moléculas nitrogenadas biológicamente activas. Por ejemplo, la acetilcolina es responsable de la transmisión de los impulsos nerviosos. La adrenalina y la norepinefrina son hormonas secretadas por la médula suprarrenal y funcionan como una alarma química dentro del sistema nervioso simpático. En la actualidad, más del 75% de los fármacos y de los candidatos a fármacos incorporan una función amina,⁹² tales como el bencedrex (congestión nasal), urotrona (antibacteriano), las anfetaminas o la morfina y la codeína.

Los compuestos nitrogenados son también importantes desde un punto de vista industrial, encontrando aplicaciones como productos de partida para la preparación de espumas de poliuretano, productos químicos agrícolas, producción de compuestos aromáticos e industria farmacéutica, pinturas sintéticas, antioxidantes, herbicidas o explosivos.

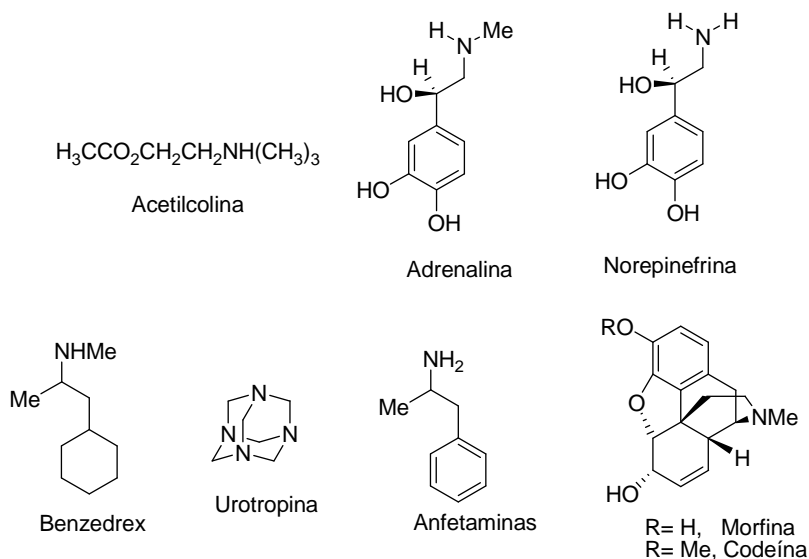


Figura 3.1

⁹² Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology; E. Fattorusso, O. Tagliatella-Scafati, Eds; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008.

Uno de los principales cuellos de botella a la hora de realizar estudios de optimización estructura-actividad en química médica reside en encontrar métodos para generar de una manera rápida y eficaz diversidad funcional en moléculas nitrogenadas relativamente sencillas. En este sentido, el desarrollo de procesos catalíticos de funcionalización directa y selectiva de enlaces C–H en sustratos de tipo amina, amida o sulfonamida representa una estrategia muy atractiva y por ello ha recibido un enorme interés en los últimos años.⁹³

3.2 Reacciones de olefinación C–H de aminas aromáticas

Este apartado se centra en los precedentes bibliográficos relativos a la reacción de olefinación de sistemas aromáticos portadores de una función amino (generalmente protegida en forma de amida, carbamato o urea).

3.2.1 Olefinación C–H de derivados de anilina

El grupo acetamido constituye un grupo director muy popular en procesos de acoplamiento oxidativo de sistemas aromáticos. Las acetanilidas combinan su facilidad de síntesis con la elevada capacidad coordinante del carbonilo de la función amida, que facilita procesos de *orto*-metalación altamente regioselectivos.⁹⁴

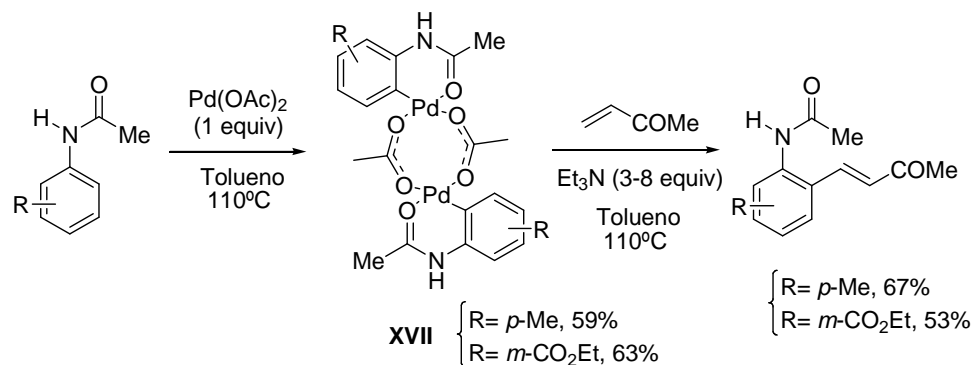
A principios de los años ochenta, Horino e Inoe describieron que la reacción de la acetanilida con cantidad estequiométrica de acetato de paladio generaba el complejo de *orto*-paladación **XVII**, que posteriormente podía reaccionar con una olefina (metil vinil cetona, acrilato de metilo, acroleína, acrilonitrilo o estireno) para proporcionar el correspondiente producto de acoplamiento oxidativo de tipo Heck con buenos rendimientos (Esquema 3.1).^{95,96} El método tolera la presencia de sustituyentes dadores (grupos metoxilo o metilo) o

⁹³ Para revisiones bibliográficas recientes, véase: a) R. Giri, B. F. Shi, K. M. Engle, N. Mangel, J. Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3242; b) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147; d) T. Satoh, M. Miura, *Chem.–Eur. J.* **2010**, 16, 11212; e) C. L. Sun, B. J. Li, Z. J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677; f) Daugulis, O. Top. Curr. Chem. **2010**, 292, 57; g) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1885; h) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215; i) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1780; j) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5068; k) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315; l) J. Le Bras, J. Muzart *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1170.

⁹⁴ Para una visión general sobre procesos de funcionalización regioselectiva de acetanilidas, véase: C. Li, L. Wang, P. Li, W. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10208; y referencias allí citadas.

⁹⁵ H. Horino, N. Inoue, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4416.

atractores (grupos acilo o nitro) de electrones en las posiciones *para* o *meta*. En este último caso, la paladación tiene lugar en la posición *orto* menos congestionada. En cambio, no fue posible obtener el complejo de paladación a partir de acetanilidas *orto*-sustituidas, poniendo de relieve la elevada sensibilidad de la reacción a efectos estéricos.



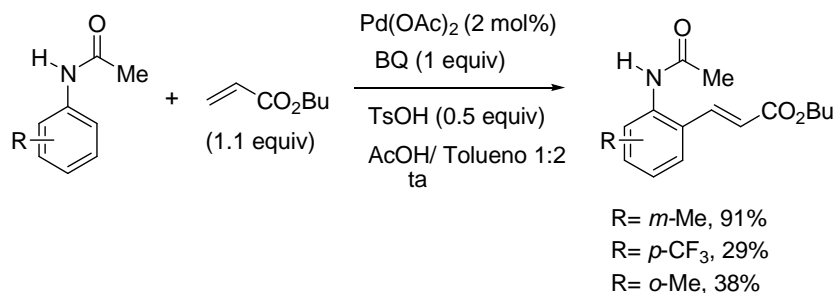
Esquema 3.1

Una importante limitación de este método de olefinación de anilidas es el empleo de cantidades estequiométricas de un precatalizador de Pd^{II} , como consecuencia de que en la etapa de olefinación de tipo Heck el Pd^{II} es reducido a Pd^0 (β -eliminación de hidruro). Un avance fundamental en esta reacción se produjo en 2002 cuando el grupo de de Vries y van Leeuwen describieron un método de *orto*-olefinación oxidativa de acetanilidas que opera en condiciones extremadamente suaves y bajo cantidades catalíticas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%) en presencia de una cantidad estequiométrica de un agente oxidante para regenerar *in situ* la especie de Pd^{II} catalíticamente activa (Esquema 3.2).⁹⁷ La 1,4-benzoquinona (BQ) demostró ser el oxidante óptimo, superando al $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ o el H_2O_2 , desempeñando además el papel de ligando para estabilizar las especies de Pd^0 antes de su oxidación. Mientras que la adición de ácidos inorgánicos resultó perjudicial, el ácido *p*-toluenosulfónico incrementó notablemente la eficacia del proceso. Este efecto beneficioso se ha justificado por la formación de $\text{Pd}(\text{OTf})_2$, mediante intercambio de contraión $\text{AcO}^-/\text{TfO}^-$, que es un catalizador de Pd^{II} altamente electrófilo que facilitaría la paladación C–H.

⁹⁶ Poco después, Trémont y col. describieron la funcionalización directa de acetanilidas con haluros de alquilo empleando también cantidades estequiométricas de paladio(II): S. J. Tremont, H. U. Rahman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759.

⁹⁷ M. Boele, G. Strijdonck, A. de Vries, P. Kamer, J. de Vries, P. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.

La presencia de un *NH* libre en la función amida es crucial, ya que acetanilidas *N*-alquiladas (por ejemplo *N*-Me) resultaron inertes. Por otra parte, los sustratos con sustituyentes en *orto* mostraron una reactividad muy baja.



Esquema 3.2

Estudios mecanísticos realizados por este grupo de investigación sugieren que la ruptura del enlace C–H tiene lugar mediante paladación electrófila del areno y posterior pérdida de protón ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$). Este mecanismo es consistente con la naturaleza relativamente rica en electrones de la acetanilida y está apoyado por experimentos cinéticos competitivos con una serie de acetanilidas *p*-sustituidas que revelaron que los sustratos más ricos en electrones reaccionan más rápido que los sustratos pobres en electrones ($\rho^+ = 2.2$, Figura 3.2). Igualmente estudiaron el efecto isotópico cinético la reacción, obteniendo un valor $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3$.

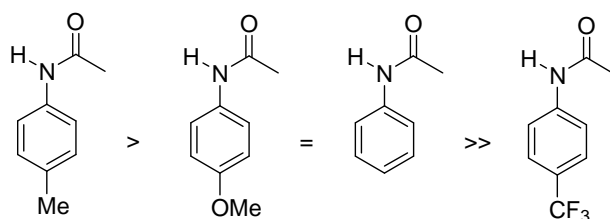
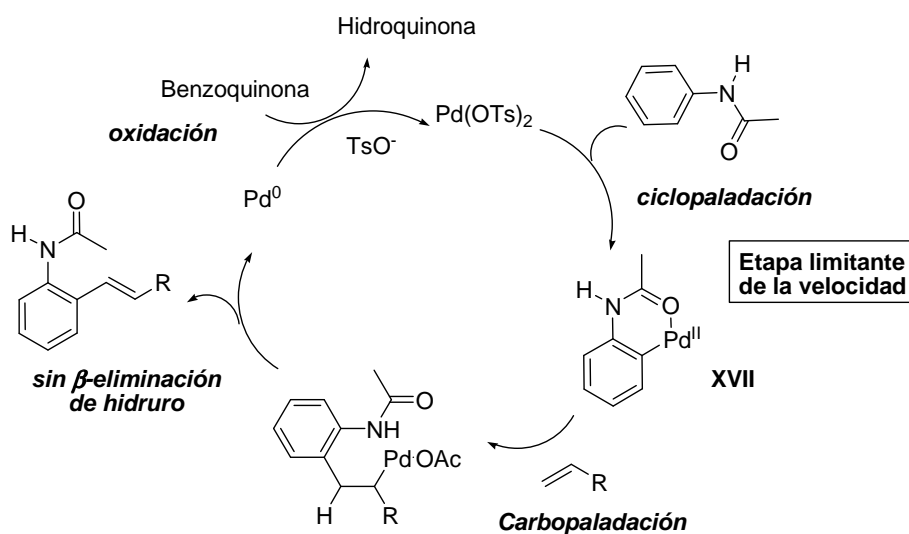


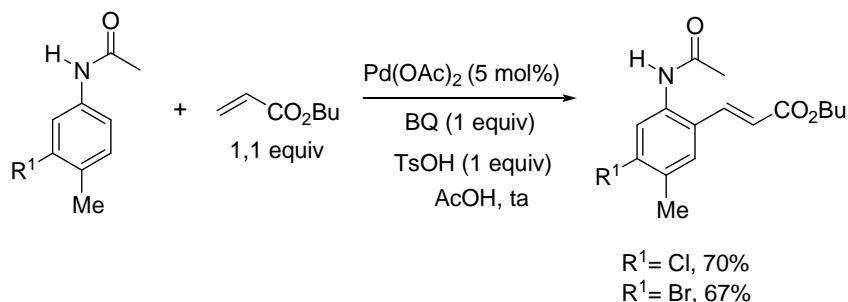
Figura 3.2: Reactividad relativa de acetanilidas *p*-sustituidas

Los autores prepararon el paladaciclo **XVII** ($\text{R} = \text{H}$) mediante activación de un enlace C–H *orto* con cantidad estequiométrica de Pd^{II} y encontraron que dicho complejo reaccionaba con la olefina en las condiciones de reacción. El Esquema 3.3 muestra el ciclo catalítico propuesto para la reacción, donde la *orto*-ciclopaladación electrófila de la acetanilida se sugiere como la etapa limitante de la velocidad. A continuación, el paladaciclo resultante **XVII** sufre una nueva carbopaladación por reacción con la olefina para formar el nuevo enlace C–C, seguida de una β -eliminación de hidruro para dar el producto de olefinación. La especie de Pd^0 es oxidada por la benzoquinona a Pd^{II} , que se reincorpora al ciclo catalítico.



Esquema 3.3

Poco después el grupo de Prasad empleó el mismo sistema catalítico para demostrar la aplicabilidad de este método a acetanilidas halogenadas, ya que el trabajo original publicado por de Vries, van Leeuwen y colaboradores no contenía ningún ejemplo relativo a este tipo de derivados. Como se ilustra en el Esquema 3.4, la presencia de sustituyentes fluoro, cloro, bromo o yodo en las posiciones *meta* o *para* no interfiere en el proceso de activación.⁹⁸

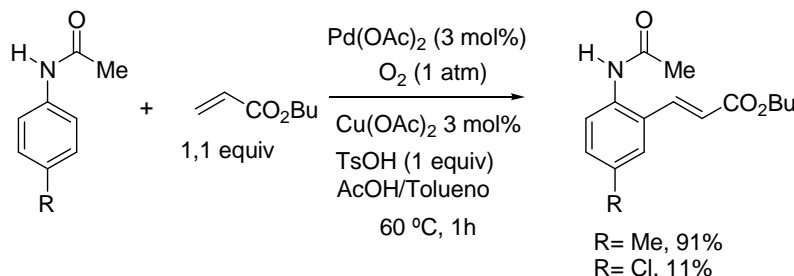


Esquema 3.4

Por otra parte, Liu y col. demostraron que era posible sustituir la benzoquinona por cantidad catalítica de Cu(OAc)_2 (3 mol%) en presencia de atmósfera de O_2 como oxidante terminal inocuo. Sin embargo, esta modificación hacia un método más sostenible conlleva como

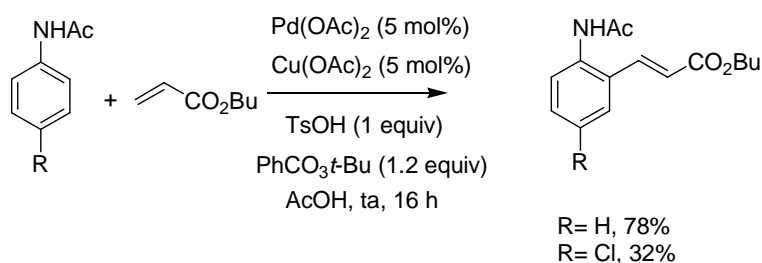
⁹⁸ G. T. Lee, X. Jiang, K. Prasad, O. Repič, T. J. Blacklock, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1921.

contrapartida una menor reactividad, resultando eficaz únicamente para derivados de acetanilida con grupos dadores de electrones (Esquema 3.5).⁹⁹



Esquema 3.5

Más recientemente, el grupo de Hii ha encontrado que hidroperóxidos como el peróxido de *tert*-butilo o el perbenzoato de *tert*-butilo también resultan efectivos como sustitutos de la BQ llevando a cabo la reacción en ácido acético como disolvente a temperatura ambiente, aunque también en este caso el sistema resultó ineficaz con los derivados más pobres en electrones (Esquema 3.6).¹⁰⁰ Se ha sugerido que este tipo de oxidantes regenera el Pd^{II} directamente a partir de hidruros de paladio (resultantes de la β -eliminación) mediante la ruptura del enlace O–O a través de un estado de transición de 6 miembros, tal y como se muestra en la Esquema 3.7. Esto supone que la regeneración del catalizador de Pd^{II} podría ocurrir sin que estén implicados intermedios de Pd^0 , que presentan una gran tendencia a sufrir desactivación mediante formación de agregados metálicos.¹⁰¹

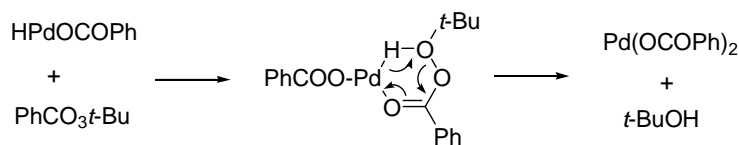


Esquema 3.6

⁹⁹ J.-R. Wang, C.-T. Yang, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5449.

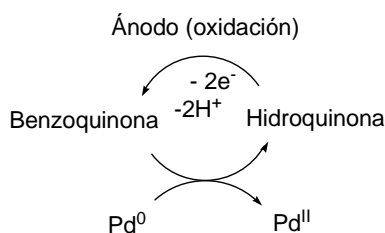
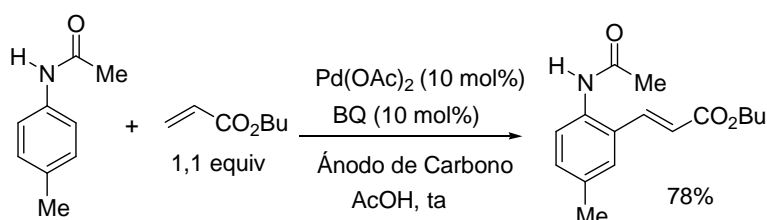
¹⁰⁰ X. Liu, K. K. (Mimi) Hii, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8022.

¹⁰¹ J. Tsuji, H. Nagashima, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2699.



Esquema 3.7

Jutand y col. eludieron el uso de ácido *p*-toluenosulfónico y disminuyeron la cantidad de benzoquinona hasta un 10 mol% empleando una oxidación electroquímica para regenerar la benzoquinona, pero ello fue a expensas de incrementar la cantidad de Pd(OAc)_2 hasta un 10 mol% (Esquema 3.8). De hecho, estos autores demostraron que es posible regenerar las especies de Pd^{II} catalíticamente activas bajo condiciones electroquímicas adecuadas incluso en ausencia de BQ, aunque con una menor eficacia.¹⁰²

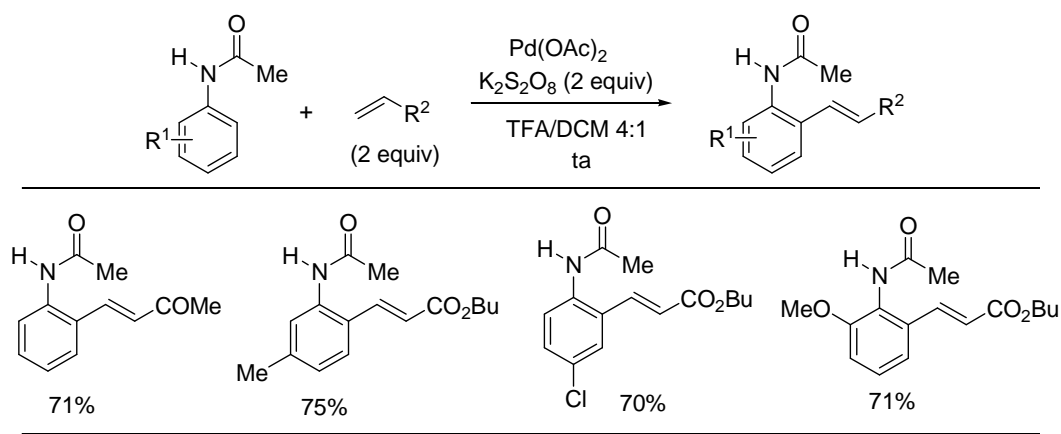


Esquema 3.8

En 2010, Youn y col. desarrollaron un procedimiento altamente reactivo para la olefinación en *orto* de derivados de acetanilidas empleando un agente oxidante diferente, el $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2 equiv), en una mezcla $\text{TFA/CH}_2\text{Cl}_2$ 4:1 a temperatura ambiente. No sólo acrilatos, sino que otros alquenos como la *N,N*-dimetil acrilamida o la metil vinil cetona proporcionaron los correspondientes productos de acoplamiento con buenos rendimientos (Esquema 3.9).¹⁰³ Además, este sistema catalítico tolera bastante bien la presencia de sustituyentes en la posición *orto* del sustituyente aromático (grupos Me, OMe o Ar).

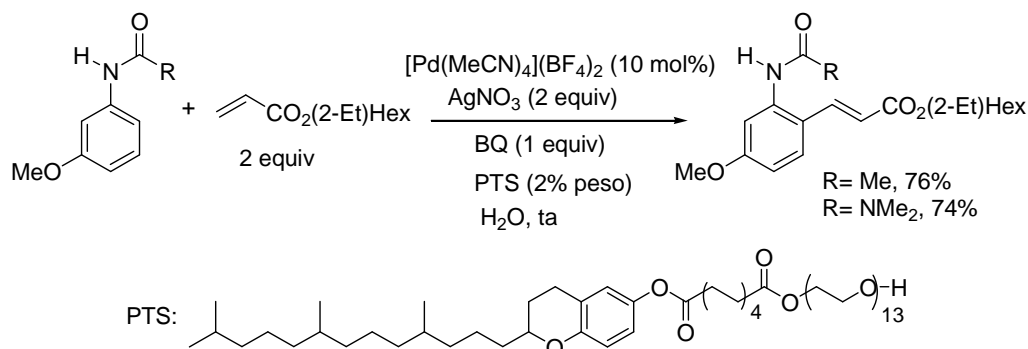
¹⁰² C. Amatore, C. Cammoun, A. Jutand, *Adv. Synth Catal.* **2007**, 349, 292.

¹⁰³ B. S. Kim, C. Jang, D. J. Lee, S. W. Youn, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 2333.



Esquema 3.9

El grupo de Lipshutz ha descrito una modificación del método descrito por de Vries y van Leeuwen que permite efectuar la *orto*-olefinación de acetanilidas y *N,N*-dimetilureas en medio acuoso. El sistema catalítico está basado en complejos de paladio catiónicos $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2]$, 10 mol% y el empleo de un surfactante adecuado, como el PTS (derivado de polioxietanilo y α -tocoferol) y una mezcla de BQ (1 equiv) y nitrato de plata (2 equiv) como oxidantes (Esquema 3.10).¹⁰⁴ La reacción transcurre eficazmente en ausencia de un ácido externo y con completo *orto*-regiocontrol cuando se emplean sustratos que contienen en la posición *meta* grupos fuertemente dadores de electrones (como por ejemplo grupos alcoxi) dándose la reacción en la posición *orto* menos sustituida. Sin embargo, cuando estos grupos activantes se encuentran en posición relativa *para* apenas se produce reacción.

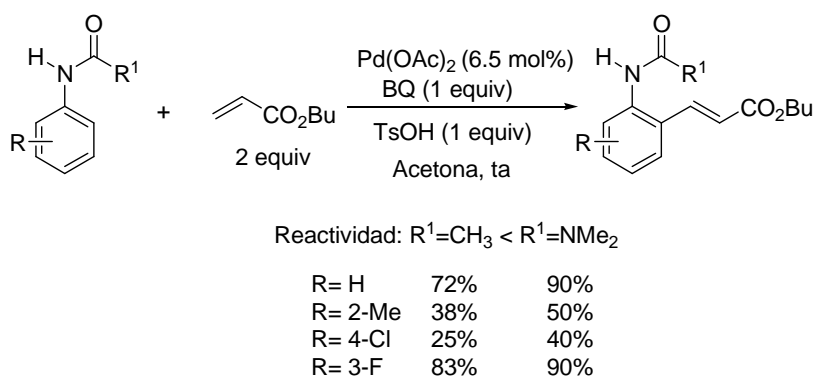


Esquema 3.10

¹⁰⁴ T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1972.

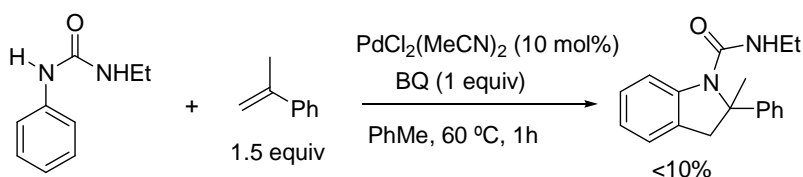
3.2.2 Olefinación C–H de *N*-arilureas

Brown y col. describieron la reacción de *orto*-olefinación de *N,N*-dimetil-*N'*-aril ureas con acrilato de butilo empleando el sistema catalítico de Vries y van Leeuwen [Pd(OAc)₂/BQ/TsOH]. Este grupo realizó estudios competitivos de reactividad entre anilidas y *N*-arilureas, estableciendo la superior reactividad de estas últimas (Esquema 3.11). También observaron que la formación del paladaciclo tiene lugar más deprisa a partir de las ureas que desde las anilidas. Según los autores, esta información es especialmente relevante dado que la etapa limitante del ciclo catalítico es la *orto*-paladación. Sin embargo, esta comparación se realizó en acetona como disolvente, mientras que la reacción de olefinación tiene lugar en AcOH, por lo que los intermedios de paladio implicados podrían ser diferentes.¹⁰⁵



Esquema 3.11

Lloyd-Jones, Booker-Milburn y colaboradores descubrieron que la reacción de la *N*-etil-*N'*-fenil urea con α -metilestireno en tolueno bajo catálisis de PdCl₂(MeCN)₂ (10 mol%) conducía de forma inesperada a la indolina que se muestra en el Esquema 3.12, aunque con rendimiento inferior al 10%.¹⁰⁶

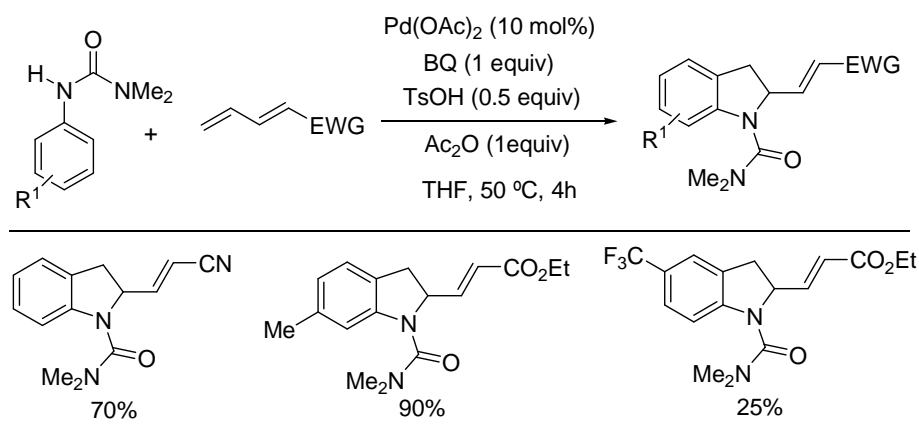


Esquema 3.12

¹⁰⁵ W. Rauf, A. L. Thompson, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2009**, 3874.

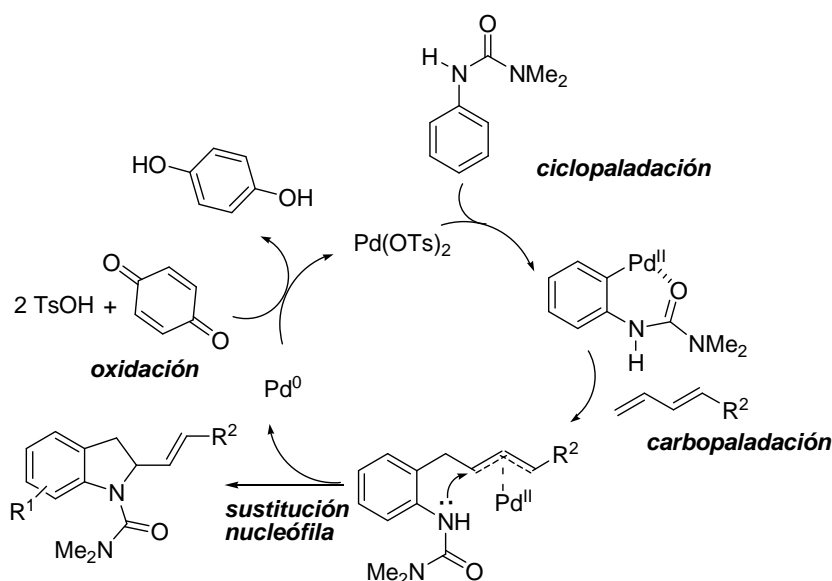
¹⁰⁶ C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066.

Los autores propusieron que esta indolina se producía a partir de un proceso de tipo “Heck interrumpido” según el cual el intermedio de Pd^{II} originado tras la inserción migratoria de la olefina reaccionaría con el grupo NH de la agrupación urea en lugar de seguir la evolución típica mediante β -eliminación de hidruro. Este descubrimiento animó al grupo investigador a optimizar este camino de reacción alternativo estudiando la reacción de acoplamiento de la N,N -dimetil- N' -fenilurea con (*E*)-penta-2,4-dienoato de etilo usando las condiciones de Vries/van Leeuwen, a 50 °C. Empleando la típica mezcla tolueno/ AcOH se obtuvo la indolina deseada con un rendimiento inferior al 37% tras 24 horas de reacción. Por el contrario, en THF, usando tamiz molecular o bien Ac_2O como agentes desecantes, el rendimiento aumentó hasta 80-82% tras 4 horas de reacción. En estas condiciones optimizadas se logró el acoplamiento con dienos deficientes de electrones de una manera eficaz, excepto cuando el anillo aromático era portador de grupos atractores de electrones (ej., CF_3) o bien en sustratos *orto*-sustituidos (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

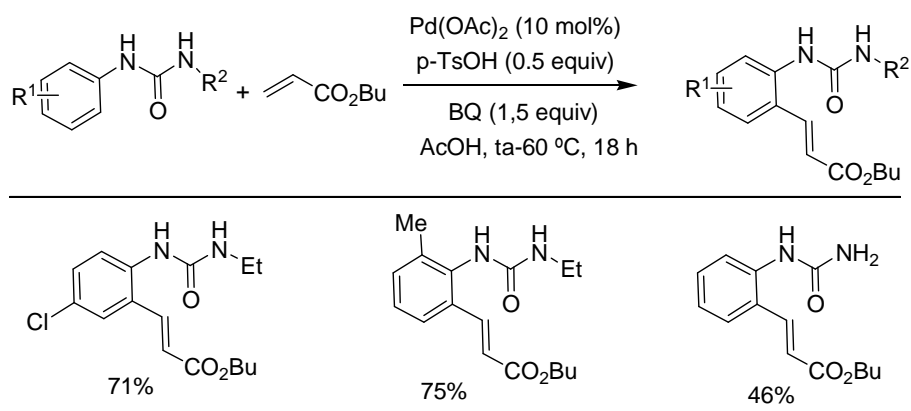
En esta reacción de “Heck interrumpida”, la etapa de carbopaladación del dieno genera un intermedio π -alil-paladio que puede experimentar una sustitución nucleófila tal y como se plantea en el Esquema 3.14. La especie altamente electrófila $\text{Pd}(\text{OTf})_2$ se ha sugerido como catalizador activo en esta ciclación. De hecho, cuando se llevó a cabo la reacción empleando $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2(\text{OTf})_2$ como catalizador, en ausencia de TsOH , se observó una eficacia similar. Es interesante señalar que, a pesar de las condiciones de reacción oxidantes, en ningún caso se observó sobreoxidación de las indolinas a los correspondientes indoles (Esquema 3.13).



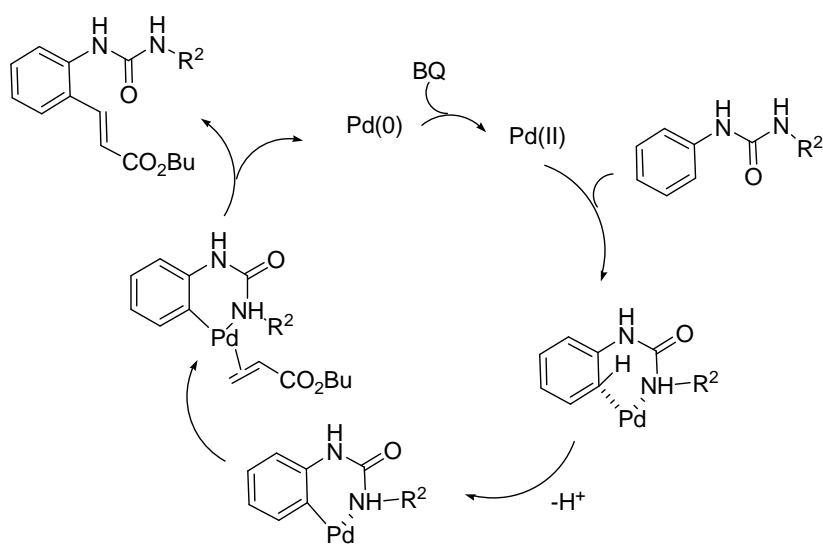
Esquema 3.14

Muy recientemente, con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, el grupo de Yu ha publicado un método de olefinación *orto*-regioselectiva de *N*-alquil-*N'*-aril ureas empleando el mismo sistema catalítico diseñado por de Vries/van Leewen (Esquema 3.15).¹⁰⁷ El mecanismo propuesto implica la coordinación inicial del Pd^{II} al *NH* de la urea y posterior ciclopaladación para dar un complejo Ar-Pd^{II} estabilizado por coordinación a la urea (Esquema 3.16). El resto de etapas (inserción migratoria, β -eliminación y reoxidación del Pd^0) es idéntico al que se ha mencionado anteriormente.

¹⁰⁷ L. Wang, S. Liu, Z. Li, Y. Yu, *Org. Lett.* 2011, 13, 6137.



Esquema 3.15

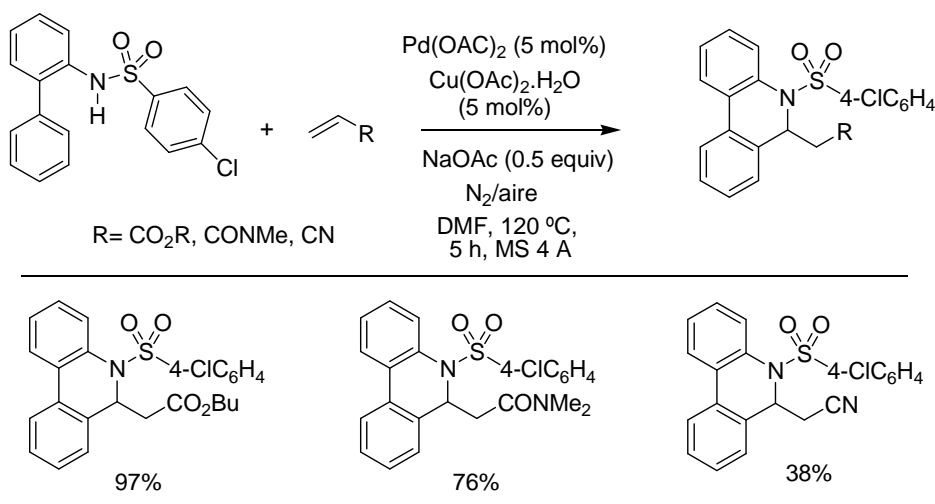


Esquema 3.16

3.2.3 Olefinación C–H de *N*-sulfonil anilinas

El único precedente descrito en la bibliografía sobre *orto*-olefinación directa de *N*-sulfonil anilinas fue descrito por Satoh, Miura y col. en 1998. En concreto, la reacción de *N*-sulfonil-2-aminodifenilos con alquenos deficientes de electrones en presencia de Pd(OAc)₂ (5 mol%),

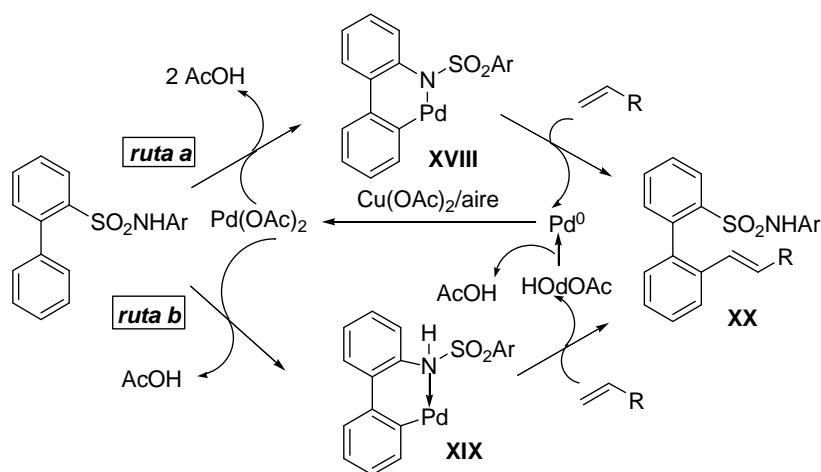
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) y NaOAc (0,5 equiv) bajo atmósfera de aire condujo de forma eficaz a derivados de fenantridina (Esquema 3.17).¹⁰⁸ Los autores proponen que el grupo ArSO_2NH dirige la paladación del anillo bencénico en la posición *orto* para dar el heteropaladaciclo **XVIII**, cuya posterior reacción intermolecular con la olefina conduciría al producto de *orto*-olefinación **XX** (Esquema 3.18, ruta a). Posteriormente¹⁰⁹ se ha sugerido como mecanismo alternativo la formación del intermedio **XIX**, que conduciría a **XX** mediante reacción de tipo Heck (Esquema 3.18, ruta b). Cualquiera que sea el curso de la reacción, la naturaleza ácida de los protones del grupo ArSO_2NH es un factor crucial en el proceso, ya que la reacción no tuvo lugar al emplear como sustratos 2-fenilanilina o *N*-benciliden-anilina. Si el alqueno está sustituido con un grupo atractor de electrones, tras la alquenilación tiene lugar una reacción de tipo aza-Michael.



Esquema 3.17

¹⁰⁸ M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5211.

¹⁰⁹ J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1170.



Esquema 3.18

3.2.4 *Orto*-olefinación de acetanilidas catalizada por rodio

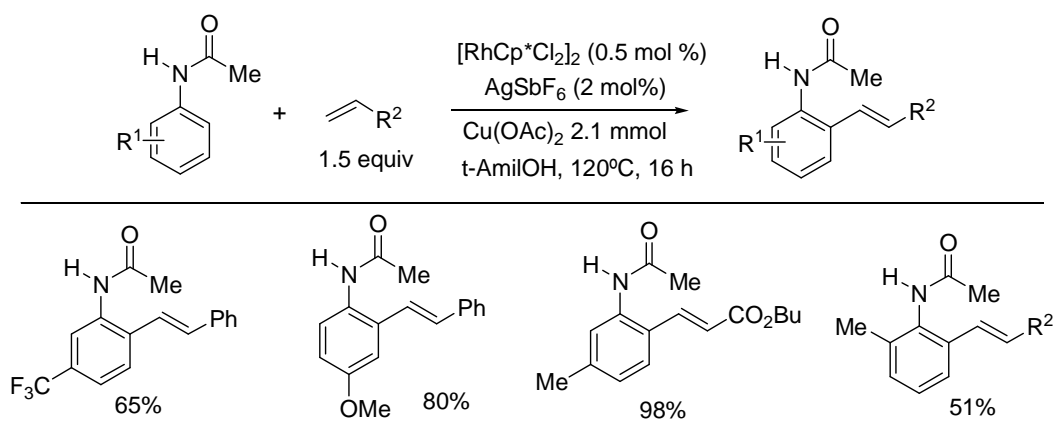
El grupo de Satoh y Miura descubrieron en 2009 que cantidades catalíticas de $(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2$ inducen la *orto*-alquienilación oxidativa de derivados aromáticos nitrogenados como *N*-fenilpirazoles, 2-fenilpiridinas y 1-fenilimidazoles con olefinas de tipo acrilato o estireno en presencia de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como oxidante.¹¹⁰ El mecanismo propuesto implica un ciclo catalítico $\text{Rh}^{\text{III}}/\text{Rh}^{\text{II}}$ similar al propuesto en la catálisis $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$: *orto*-ciclometalación, inserción de la olefina, β -eliminación y reoxidación del catalizador.

Más recientemente, Patureau y Glorius han desarrollado un método relacionado para la *orto*-olefinación de acetanilidas empleando una sal de rodio catiónica, generada *in situ* por combinación de $(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2$ (0.5 mol%) con una sal de plata (AgSbF_6 , 2 mol%, Esquema 3.19).¹¹¹ La reacción transcurre de forma eficaz con acrilatos y con olefinas menos activadas como estirenos. Incluso se llevó a cabo la reacción de *orto*-olefinación empleando atmósfera de etileno a elevadas presiones (2 bar, 4 mol% $[\text{Rh}]$). En cuanto a la sustitución en el anillo aromático, el sistema catalítico tolera grupos de distinta naturaleza electrónica, incluyendo grupos fuertemente atractores de electrones (CF_3) en las posiciones *meta* y *para* con respecto a la función nitrogenada. En cambio, la *orto*-metil acetanilida mostró una reactividad sensiblemente inferior (51%) en comparación con el derivado *p*-metilsustituido (88% de rendimiento). Este efecto negativo se ha atribuido a la congestión estérica debida a los grupos próximos *orto*-metilo y acetanilida, que distorsionaría la planaridad del sustrato. De un modo

¹¹⁰ N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7094.

¹¹¹ F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9982.

similar, cuando se utilizó la *N*-metil acetanilida como sustrato, sólo se observó un 13% de conversión del producto esperado. Este efecto estérico *orto* explica también el hecho de que la reacción se detenga en la mono-olefinación, en este caso siendo el impedimento estérico del grupo estilbeno en *orto* el que distorionaría la planaridad. Todos estos resultados sugieren la necesidad de una conformación plana de la acetanilida para dirigir la metalación en la posición *orto* (Figura 3.3), explicando así los bajos rendimientos obtenidos con anilidas *orto*-sustituidas y la *N*-metilacetanilida.



Esquema 3.19

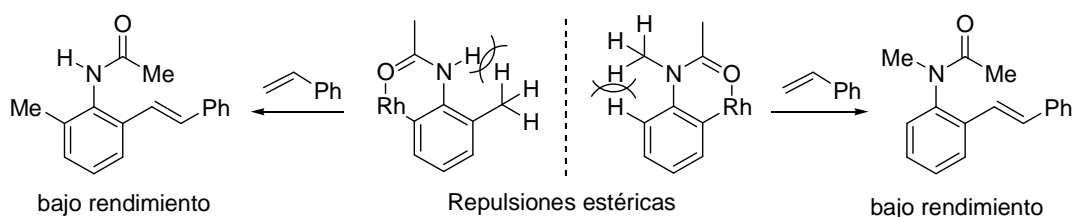


Figura 3.3

3.3 Olefinación C–H de aril alquilaminas

La *orto*-paladación de la *N,N*-dimetilbencilamina fue descrita por primera vez en 1966 por Cope y Friedrich,¹¹² mientras que la reacción del correspondiente complejo con estireno se

¹¹² A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *90*, 909.

publicó, sin detalles experimentales, en 1969 por Tsuji.¹¹³ Seis años después el grupo de Julia describió una reacción similar del complejo de ciclopaladación de la *N,N*-dimetilbencilamina con acrilato de etilo.¹¹⁴ La aparición de un procedimiento catalítico para esta reacción se hizo esperar más de un cuarto de siglo. En 2007 el grupo de Shi¹¹⁵ describió el único procedimiento catalítico existente en la bibliografía para la *orto*-alquenilación C–H de derivados de bencilaminas (Esquema 3.20). Tras explorar numerosos oxidantes de Pd⁰ [sales de Cu^{II}, O₂, BQ o Ph(IOAc)₂] y diversos disolventes, encontró como condiciones óptimas el uso de PdCl₂ (5 mol%) como precatalizador en presencia de 1 equivalente de Cu(OAc)₂ y 16 equivalentes de AcOH en CF₃CH₂OH como disolvente. En estas condiciones se logró la olefinación de una variedad de *N,N*-dimetilbencilaminas diferentemente sustituidas en el anillo aromático con olefinas monosustituidas pobres en electrones (acrilatos y acrilamidas), mientras que crotonatos o estireno no fueron reactivos (<10% conversión). El método tolera la presencia de grupos atractores o dadores de electrones en el anillo aromático, incluso en la posición *orto*. Otras bencilaminas con grupos *N*-alquilo diferentes de *N,N*-dimetilo evolucionaron con rendimientos bajos. Se ha sugerido que el papel del AcOH es el de controlar la concentración de amina libre en el medio de reacción para que actúe como grupo director (en este caso el empleo de complejos catiónicos de Pd^{II} como el Pd(CN)₄(BF₄)₂ en ausencia de AcOH condujo a rendimientos muy pobres).

Aparte del interés de las dimetilbencilaminas como subunidades estructurales de moléculas bioactivas,¹¹⁶ este método no puede aplicarse fácilmente a la obtención de otros derivados nitrogenados dado que el grupo *N,N*-dimetilamino no constituye en sí mismo un grupo amino protegido. Por esta razón, los autores desarrollaron como aplicación sintética la transformación de los productos de olefinación en derivados de ácidos 3-(*o*-tolil)propanoicos, que también son unidades estructurales de interés,¹¹⁷ mediante hidrogenolisis (H₂, Pd/C).

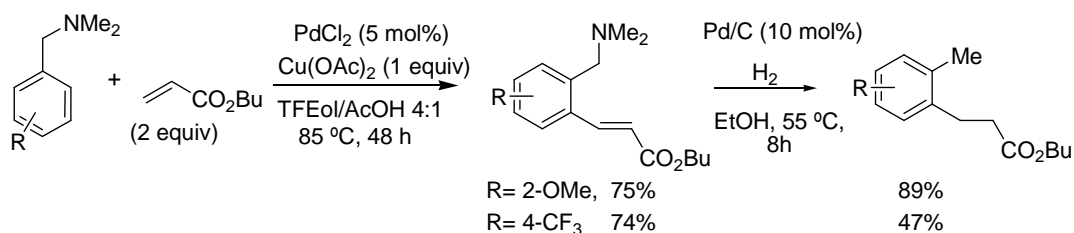
¹¹³ Resultado no publicado por J. Tsuji, K. Ohno, citado en la referencia J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 144, nota 67

¹¹⁴ M. Julia, M. Duteil, J. Y. Lallemand, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 102, 239.

¹¹⁵ G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7666.

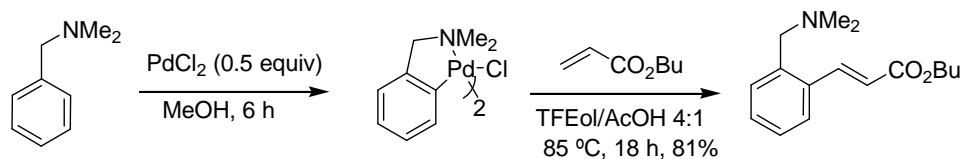
¹¹⁶ a) J. M. Fevig, J. Cacciola, J. Buriak, K. A. Rossi, R. M. Knabb, J. M. Luetgen, P. C. Wong, S. A. Bai, R. R. Wexler, P. Y. S. Lam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3755. b) H. F. Kung, S. Newman, S.-R. Choi, S. Oya, C. Hou, Z.-P. Zhuang, P. D. Acton, K. Ploessl, J. Winkler, M.-P. Kung, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5258.

¹¹⁷ a) R. Bohacek, M. S. Boosalis, C. McMartin, D. V. Faller, S. P. Perrine, *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, 67, 318. b) N. Frankish, R. Farrell, H. Sheridan, *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, 56, 1423. c) R. P. Burlingame, L. Wyman, J. P. Chapman, *J. Bacteriol.* **1986**, 168, 55. d) T. C. Kuhler, M. Swanson, B. Christenson, A.-C. Klintenberg, B. Lamm, J. Fagerhag, R.; Gatti, M. O. Iwegard-Halvarsson, V. Shcherbuchin, T. Elebring, J.-E. Sjoström, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4282.



Esquema 3.20

Para confirmar el papel clave del grupo *N,N*-dimetilamino como controlador de la reactividad y regioselectividad, se preparó el complejo de ciclopaladación **XXI** con cantidad estequiométrica de Pd^{II} , confirmando así la estabilización del intermedio de *orto*-metalación por coordinación con la amina terciaria a través de un ciclo de 5 eslabones (Esquema 3.21). El complejo **XXI** condujo al producto de *orto*-olefinación por reacción con la olefina en las condiciones optimizadas. Por otra parte, el complejo **XXI** resultó un catalizador muy eficaz en la reacción de olefinación, lo que llevó a los autores a proponer dicha especie como intermedio clave del ciclo catalítico.

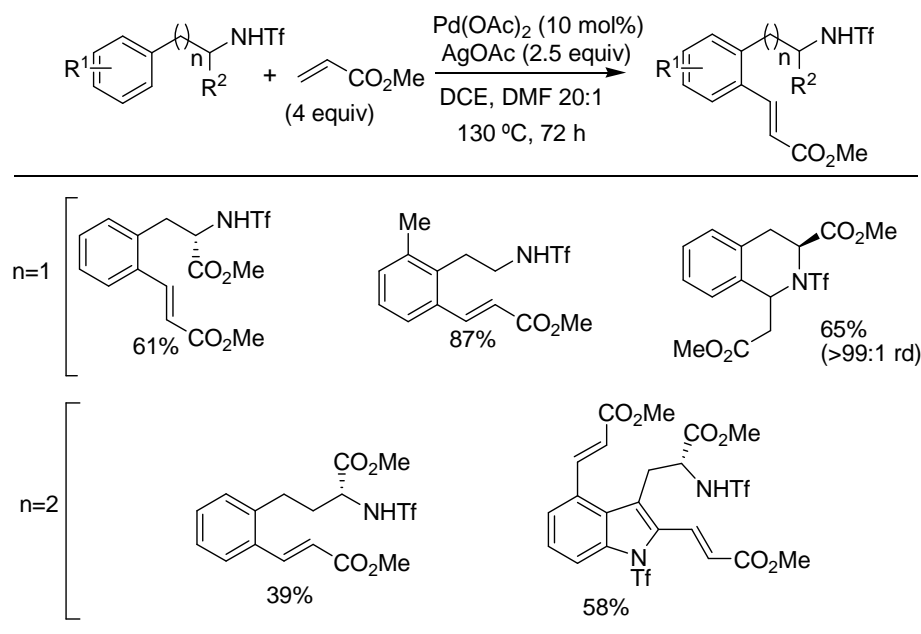


Esquema 3.21

Recientemente el grupo de Yu¹¹⁸ ha puesto a punto un método de *orto*-alquienilación de homobencil- y bis-homobencil sulfonamidas que proporciona acceso a motivos estructurales relevantes en química médica. El grupo sulfonamida óptimo resultó ser la triflamida, proponiéndose que la transformación se inicia con una etapa de ciclopaladación: los derivados de fenetilamina forman un paladacilo de 6 eslabones mientras que los bis-homobencílicos conducen a un paladacilo de 7 eslabones (Esquema 3.22). En algunos casos se obtiene cierta cantidad de productos de di-*orto*-olefinación, aunque ésta puede minimizarse en presencia de $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$. Cuando se utiliza metilvinilcetona como olefina se produce una reacción de adición conjugada intramolecular (aza-Michael) que conduce a productos con esqueleto de tetrahydroisoquinolinas. Este proceso tándem, acoplamiento oxidativo/ciclación, tiene lugar con excelente diastereoselectividad y constituye un método complementario a las reacciones clásicas de Pictet-Spengler o Bichler-Napieralski para la construcción de este tipo

¹¹⁸ J.-J. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6452.

de esqueletos.¹¹⁹ El método posee además una elevada tolerancia funcional, siendo compatible con la presencia de grupos sensibles como un sustituyente OTf.



Esquema 3.22

3.4 Objetivos

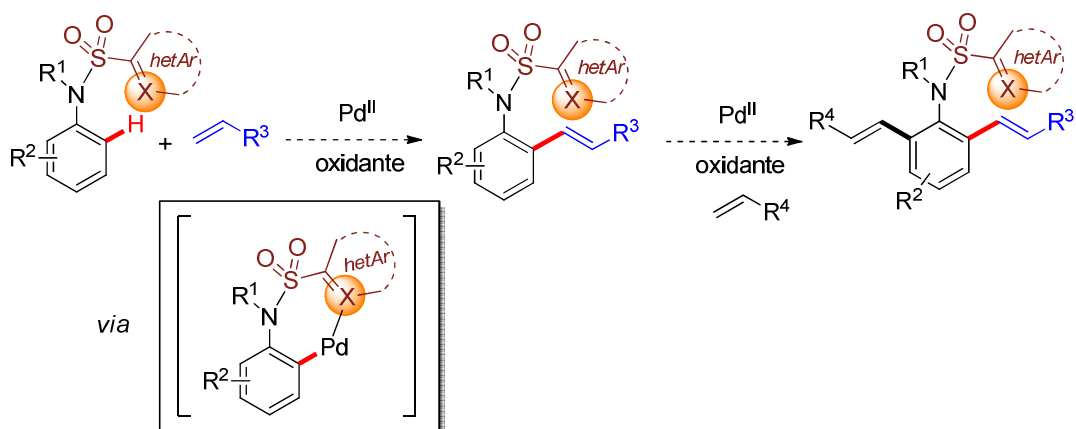
A pesar de los importantes avances logrados en la reacción de *orto*-olefinación de derivados de anilina y arilalquilaminas, aún quedan importantes retos por resolver. En este sentido, una de las principales limitaciones se refiere a la versatilidad estructural: pocos métodos han demostrado tolerar una variedad de sustituyentes en la olefina (la mayoría se encuentran restringidos al uso de acrilatos), así como en el derivado de amina. Con respecto al componente aromático, la limitación estructural es consecuencia de la marcada sensibilidad de la reacción a efectos estéricos y electrónicos. Por ejemplo, las anilidas sustituidas con grupos fuertemente atractores de electrones o bien *orto*-sustituidas presentan generalmente una reactividad muy pobre. También debido a razones estéricas, la reacción se encuentra actualmente restringida a derivados de anilida *NH*, ya que la presencia de un sustituyente

¹¹⁹ M. Chrzanowska, M. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341.

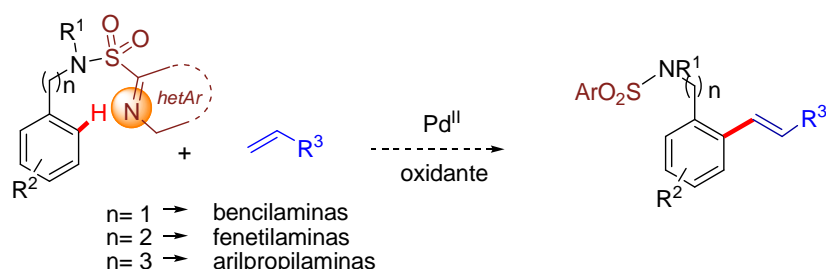
alquilo en el nitrógeno inhibe la reacción. Otra asignatura pendiente es la ausencia de métodos (salvo algún ejemplo aislado) de di-*orto*-olefinación.

Con esta visión general del estado del arte de esta reacción, nos planteamos aplicar el concepto de *funcionalización C–H asistida por un grupo N-(heteroaril)-sulfonilo coordinante* a derivados de anilina. Así, nos marcamos como objetivo fundamental ampliar el alcance estructural de esta reacción a sustratos difíciles de activar, poniendo el punto de mira en los derivados de anilina *N*-alquilados, que hasta el momento han resultado inertes en este tipo de procesos. La presencia de dicho grupo (R^1) en el nitrógeno, especialmente si está funcionalizado, introduce nuevas posibilidades de funcionalización de los productos finales.

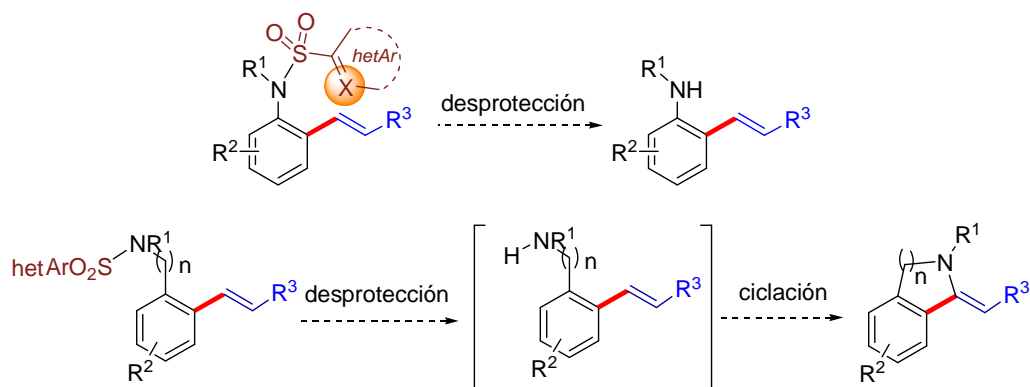
Otro reto importante que nos planteamos abordar es la doble *orto*-alquenilación de este tipo de compuestos, lo que lleva implícito dar solución a la baja reactividad mostrada por los sustratos *orto*-sustituídos.



Otra limitación estructural bastante general de los procesos de funcionalización C–H asistidos por grupos directores es que la longitud del conector que une la función coordinante al sustrato ha demostrado ser crucial en la reactividad observada, de forma que suele ser muy común que una variación en la longitud de dicho conector en uno o dos átomos se traduzca en una reactividad insuficiente o, simplemente, ausencia de reactividad. En este sentido, nos planteamos poner a prueba también la flexibilidad estructural del método con respecto a la longitud del conector, aun siendo conscientes de que aumentar dicha cadena implicaría la formación de paladaciclos de mayor número de eslabones. Sin embargo, en caso de lograrse, se ampliaría la aplicabilidad del proceso a derivados de bencilaminas ($n = 1$), fenetilaminas ($n = 2$), o 3-arylpropilaminas ($n = 3$).



Sorprendentemente, en ninguno de los precedentes existentes sobre la *orto*-olefinación de derivados de anilinas se ha descrito la desprotección del grupo amino respetando la función de alqueno conjugado (típicamente acrilato). Ello puede deberse a las condiciones relativamente enérgicas requeridas para la hidrólisis de amidas y ureas. A diferencia de todos los precedentes mencionados, una ventaja que presentan los grupos *N*-(heteroaril)-sulfonilo es la fácil desprotección del grupo amino en condiciones muy suaves de reacción. En el caso de los sustratos homólogos ($n \geq 1$), esta desprotección daría acceso a esqueletos heterocíclicos de gran valor añadido desde el punto de vista sintético.

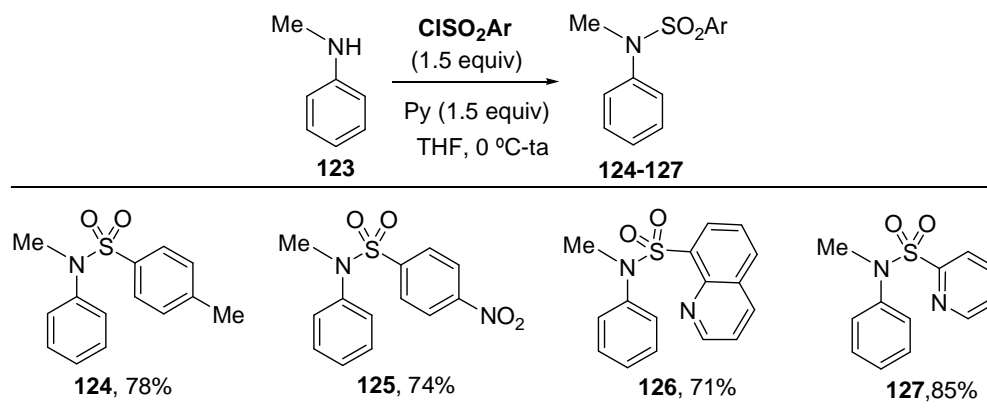


3.5 Reacción de *orto*-alquenilación de derivados de *N*-sulfonil anilinas

3.5.1 Síntesis de derivados de anilinas con grupos potencialmente directores

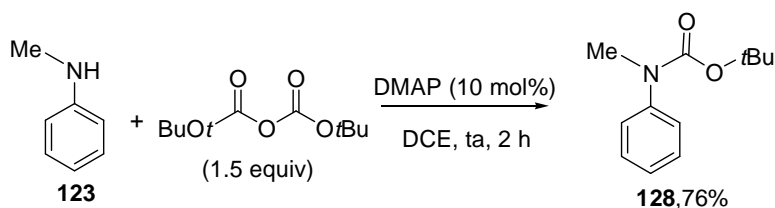
Elegimos como sustrato modelo de una anilida *N*-alquilada la *N*-metilanilina (**123**). Para estudiar la influencia del grupo *N*-protector/director en la eficacia de la reacción de olefinación se llevó a cabo la protección de dicho sustrato comercial **123** con una amplia variedad de grupos sulfonilo con diferentes propiedades estéricas, electrónicas y coordinantes. La reacción de *N*-sulfonilación se llevó a cabo utilizando los correspondientes

cloruros de sulfonilo en medio básico (piridina, THF, 0 °C, 18 h, Esquema 3.23). En todos los casos las correspondientes *N*-metil-*N*-sulfonil anilinas **124-127** se obtuvieron con buenos rendimientos (71-85%) como sólidos estables.



Esquema 3.23

Para evaluar también el efecto de un grupo *N*-protector de naturaleza no sulfonílica, se preparó la *N*-metil anilina protegida como *N*-Boc **128**, de acuerdo con el procedimiento descrito en bibliografía,¹²⁰ consistente en la reacción de *N*-metil anilina con carbamato de *tert*-butilo y dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano (Esquema 3.24).



Esquema 3.24

3.5.2 Reacción de olefinación: estudios de optimización

a) Elección del oxidante estequiométrico

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos previamente con el grupo *N*-2-piridilsulfonilo como grupo protector/director en la reacción de olefinación de indoles y pirroles, decidimos comenzar los estudios de optimización considerando la reacción modelo

¹²⁰ T. Vilaivan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6739.

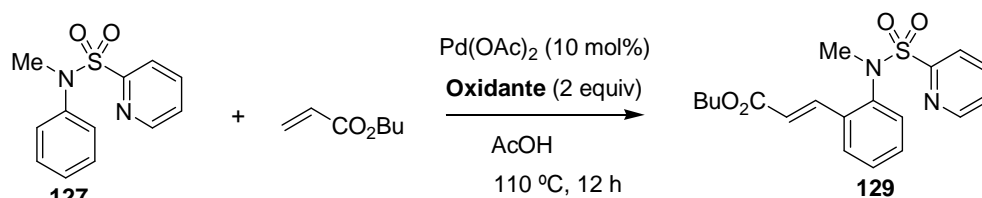
entre la *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil anilina y acrilato de *n*-butilo. Por otra parte, dado que se ha sugerido que la presencia de ácido acético aumenta la electrofilia de las especies de paladio(II), facilitando los procesos de paladación electrófila,¹²¹ nos decantamos por el uso de AcOH como disolvente para compensar el menor carácter nucleófilo de los derivados de anilina en comparación con los derivados del indol o pirrol.

Fijando estas variables, examinamos en nuestra reacción modelo una batería de oxidantes típicamente utilizados en procesos de funcionalización C–H (Tabla 3.1). En este estudio se emplearon 2 equivalentes de oxidante y todas las reacciones se detuvieron al cabo de 12 horas. Los resultados obtenidos reflejan que la naturaleza del oxidante ejerce una gran influencia en la reactividad, algo que es bastante habitual en este tipo de procesos. La mayoría de las especies que se probaron, incluyendo sales de cobre(II), TEMPO, peroxiácidos, K₂S₂O₈ u oxígeno dieron conversiones muy bajas (inferiores al 30%). Se obtuvieron conversiones superiores con oxidantes más fuertes como el oxono (37%, entrada 8), PhI(OAc)₂ (58%, entrada 9) o el sulfato de cerio(IV) (65%, entrada 10), aunque sin alcanzar un nivel satisfactorio desde un punto de vista práctico. Sin embargo, un oxidante más energético como el triflato de de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio¹²² ([F⁺], entrada 11) resultó ser altamente efectivo, proporcionando el producto deseado **129** con conversión completa y un 78% de rendimiento tras purificación cromatográfica.

¹²¹ A.D. Ryabov, *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 1252.

¹²² El triflato de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio se ha utilizado en otros procesos de funcionalización C–H, tales como fluoración, trifluorometilaciones o afinaciones, en los que se ha sugerido que evolucionan mecanísticamente a través de ciclos catalíticos Pd^{II}/Pd^{IV}. Véase, por ejemplo: a) T.-S. Mei, X. Wang, X. Chen, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10806; b) T.-S. Mei, X. Wang, X. Chen, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7520; c) N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2878; d) N. D. Ball, J. B. Gary, Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7577.

Tabla 3.1: Estudio inicial del oxidante en la reacción de alquenilación



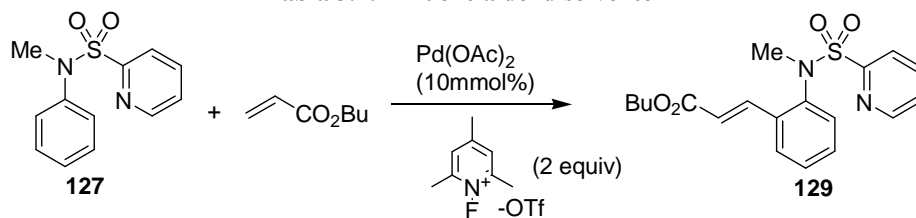
Entrada	Oxidante	Conversión (%) ^a
1	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	5
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	13
3	O_2	4
4	TEMPO	11
5	CAN	0
6	Peracetato de <i>t</i> Bu	0
7	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	13
8	Oxone	37
9	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	58
10	$\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$	65
11	$[\text{F}^+]$	100 (78) ^b

^a Conversión determinada por ^1H -RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento tras cromatografía.

b) Efecto del disolvente

A continuación se estudió qué disolventes eran compatibles con la reacción, así como la influencia de su polaridad y naturaleza coordinante en la velocidad de reacción. Como se muestra en la Tabla 3.2, el disolvente también ejerce un marcado efecto en la reactividad. Disolventes polares y apróticos como la DMF y el DMSO resultaron totalmente ineficaces en la reacción (se recuperó el material de partida inalterado, entradas 1 y 2), mientras que en acetonitrilo se observaron productos de descomposición (entrada 3). Disolventes menos polares y coordinantes como el 1,4-dioxano mejoraron considerablemente la reactividad (65% conversión, entrada 4), aunque los mejores resultados se obtuvieron con el tolueno (80% conversión, entrada 5) y, especialmente, DCE (100% conversión, 87% de rendimiento en producto aislado).

Tabla 3.2: Influencia del disolvente



disolvente 110 °C, 12 h		
Entrada	Disolvente	Conversión (%) ^a
1	DMF	0
2	DMSO	0
3	CH_3CN	descomp.
4	1,4-Dioxano	65
5	Tolueno	80
6	DCE	100 (87) ^b

^a Conversión determinada por ^1H -RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento tras cromatografía.

c) Influencia del grupo protector/director

Una vez identificado un sistema catalítico adecuado para la reacción de olefinación de la *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil anilina, decidimos comprobar la importancia del grupo (2-piridil)sulfonilo como grupo protector y activante. Para ello se sometieron las *N*-metil anilinas diferentemente protegidas **124-128** a la reacción con acrilato de butilo en las condiciones optimizadas, considerando en este estudio los disolventes que habían proporcionado conversiones completas en la reacción modelo con el sustrato **127** (AcOH y DCE). Los resultados se muestran en la Tabla 3.3.

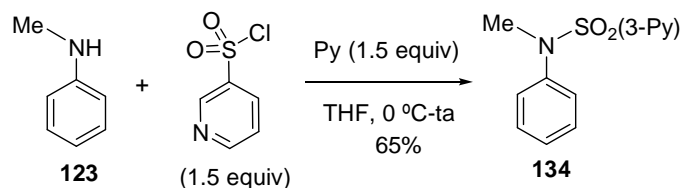
Tabla 3.3: Elección del grupo director

Entrada	Sustrato	R	Producto	Rdto (AcOH, %) ^a	Rdto (DCE, %) ^a
1	128	Boc	130	--- ^b	--- ^b
2	124	Ts	131	---	---
3	125	<i>p</i> -Ns	132	---	---
4	126	(8-quinolil)-SO ₂	133	---	---
5	127	(2-piridil)-SO ₂	129	78	87

^a Rendimiento aislado después de cromatografía en columna. ^b Mezcla compleja de productos.

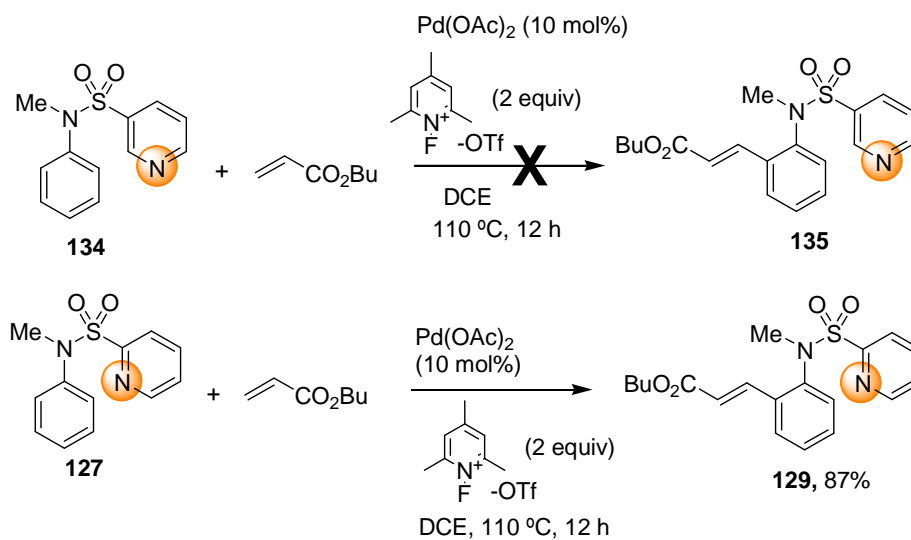
El derivado *N*-Boc **128** condujo a una mezcla compleja de productos tanto en AcOH como en DCE (entrada 1), indicando que este grupo protector no es suficientemente robusto en las condiciones de reacción. Los habituales grupos *N*-sulfonilo, tales como *N*-tosilo (sustrato **124**) o *p*-nosilo (**125**) condujeron a la recuperación del material de partida intacto, e idéntico resultado negativo se observó con la *N*-(8-quinolil)sulfonil anilina **126**, portadora de un grupo *N*-(8-quinolil)sulfonilo potencialmente coordinante (entrada 4). *Estos resultados ponen de manifiesto el papel esencial que juega el grupo 2-piridilsulfonilo en la reacción, al igual que ocurría en la olefinación de indoles y pirroles.*

Para comprobar el efecto coordinante del nitrógeno piridínico del grupo director, decidimos someter a la reacción de alquienilación el compuesto isómero *N*-metil-*N*-(3-piridil)sulfonil anilina **134**, con el átomo de nitrógeno en una posición más alejada del centro reactivo. Dicho sustrato se obtuvo fácilmente y con buen rendimiento (65%) por reacción de *N*-sulfonilación de la *N*-metil anilina con el cloruro de 3-piridilsulfonilo, cuya preparación ya ha sido descrita en el capítulo anterior (Esquema 3.25).



Esquema 3.25

El compuesto **134** resultó inerte en la reacción con acrilato de butilo en las condiciones optimizadas, en claro contraste con la excelente reactividad mostrada por el *N*-(2-piridilsuloni) derivado (Esquema 3.26). Esta drástica diferencia de reactividad permite descartar factores electrónicos como causa de esta activación y sugiere más bien un efecto estabilizante de complejo intermedio de ciclopaladación por coordinación del metal al nitrógeno piridínico (del sustrato **127**) a través de un paladaciclo de 7 eslabones.¹²³



Esquema 3.26

¹²³ Para ejemplos bibliográficos que impliquen la participación de paladaciclos de 7 eslabones en funcionalización C–H catalizada por paladio, véase por ejemplo: J.-J. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6452.

d) Carga catalítica óptima

Finalmente se realizó un breve estudio para determinar la cantidad de catalizador y de oxidante necesarias para que la reacción tuviera lugar con conversión total en tiempos razonables (Tabla 3.4). Un experimento control nos demostró que en ausencia de acetato de paladio(II) la reacción no tiene lugar (entrada 1). Por el contrario, la conversión es total, como se había visto anteriormente, al combinar un 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con 2 equivalentes de $[\text{F}^+]$ (entrada 2). El descenso de la cantidad de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ del 10 mol% al 5 mol%, manteniendo los 2 equivalentes de oxidante, se tradujo en un ligero descenso en la conversión (90%) tras 18 h de a 110 °C (entrada 3), siendo éste mucho más pronunciado cuando la cantidad de Pd^{II} se redujo al 2 mol% (57%, entrada 4). Un descenso acusado de la reactividad similar se observó al reducir la cantidad de oxidante hasta 1 equivalente en presencia de 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (69% conversión, entrada 5).

Tabla 3.4: Estudio de la carga catalítica y de la cantidad de oxidante

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (X mol%)
 (Y equiv)
DCE
110 °C, 12 h

Entrada	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (X mol%)	Oxidante (Y equiv)	Conversión (%) ^a
1	0	2	0
2	10	2	100
3	5	2	90
4	2	2	57
5	10	1	69

^a Conversión determinada por ^1H -RMN en el crudo de reacción.

Estos estudios de optimización nos permitieron identificar como sistema catalítico óptimo la combinación de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) con 2 equivalente de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio en DCE a 110 °C.

3.5.3 Generalidad estructural del proceso

Una vez establecidas las condiciones de reacción, nos propusimos establecer la versatilidad estructural del método, tanto en lo que se refiere a la sustitución en el alqueno como en la anilina.

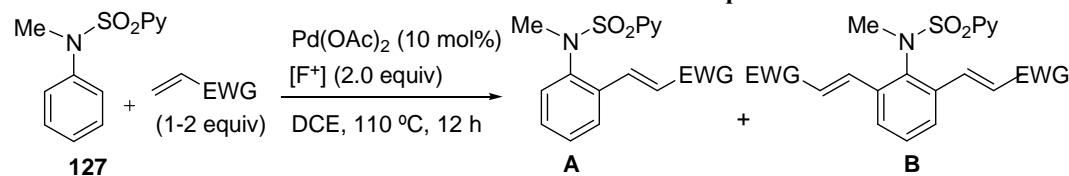
3.5.3.1 Versatilidad en el alqueno

Para estudiar la sustitución en la olefina se hizo reaccionar el sustrato modelo **127** con una variedad de alquenos monosustituídos con un grupo atractor de electrones (Tabla 3.5). El acrilato de metilo mostró una reactividad superior al acrilato de butilo, obteniéndose una mezcla 80:20 de los productos de mono- y di-*orto*-alquenilación (**135** y **136**, respectivamente, entrada 1). Afortunadamente, la formación del producto de di-olefinación pudo minimizarse sin que se afectara la conversión reduciendo la cantidad de acrilato a 1.1 equivalentes. En estas condiciones modificadas se obtuvo el producto de mono-olefinación **135** con selectividad superior al 95%, lo que se tradujo en un rendimiento en producto aislado muy elevado (81%, entrada 2).

Una situación muy similar se observó al emplear acrilonitrilo como agente de olefinación (entrada 3), siendo necesario igualmente reducir la cantidad de olefina a la mitad (1.1 equiv) para obtener el producto de mono-olefinación **137** con completa mono-selectividad y elevado rendimiento (80%, entrada 4). Sin embargo, en este caso el producto **137** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros (*Z*-**137**/*E*-**137** = 48:52) que pudo separarse por cromatografía en columna (*Z*-**137** = 39%, *E*-**137** = 41%). La escasa diastereoselectividad observada en este caso particular puede deberse al menor volumen estérico del grupo ciano en comparación con el resto de grupos activantes examinados.

Otros alquenos electrófilos monoactivados, tales como el ácido acrílico (entrada 5), la fenil vinil sulfona (entrada 6), el fenil vinil sulfonato (entrada 7) o el vinil fosfonato de dimetilo (entrada 8) reaccionaron de forma eficaz, mostrando una reactividad muy similar a la observada originalmente con acrilato de butilo. Los correspondientes productos de mono-olefinación, **139** (CO₂H), **141** (SO₂Ph), **143** (SO₃Ph) y **145** [(P(O)OMe)₂], se obtuvieron con rendimientos sintéticamente útiles (60-83%).

Tabla 3.5: Alcance estructural en el alqueno

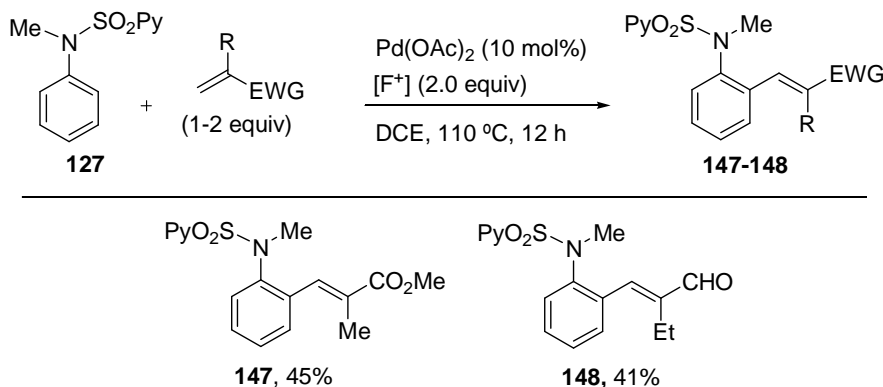


Entrada	EWG	Olefina (equiv)	Producto		A:B ^a	Rdto A (%) ^b
			A (mono)	B (di)		
1	CO ₂ Me	2	135	136	80:20	---
2	CO ₂ Me	1.1			>95:<5	135 , 81%
3	CN	2	137	138	70:30	---
4	CN	1.1			>95:<5	(Z-137 + E-137), 80% ^c
5	CO ₂ H	2	139	140	>95:<5	139 , 60%
6	SO ₂ Ph	2	141	142	>95:<5	141 , 79%
7	SO ₃ Ph	2	143	144	>95:<5	143 , 75%
8	PO(OMe) ₂	2	145	146	>95:<5	145 , 83%

^a Conversiones determinadas por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento tras cromatografía. ^c Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros *Z/E* (48:52) que se pudo separar por cromatografía, **Z-137** = 39%, **E-137** = 41%.

La reacción funcionó también con alquenos 1,1-disustituídos, un tipo de olefinas que no había sido explorado con anterioridad en la reacción de olefinación directa de derivados de anilina, aunque se observó una menor reactividad. Así, los productos de mono-olefinación del sustrato modelo **127** con metacrilato de metilo **147** y α-etilacroleína **148** se aislaron con rendimientos moderados (45 y 41%, respectivamente) y completa estereoselectividad *E* tras 12 horas de reacción en las condiciones habituales (Esquema 3.27). Al igual que en casos

anteriores, la configuración *E* de los productos finales se determinó inequívocamente mediante experimentos de RMN, esencialmente experimentos NOESY.¹²⁴

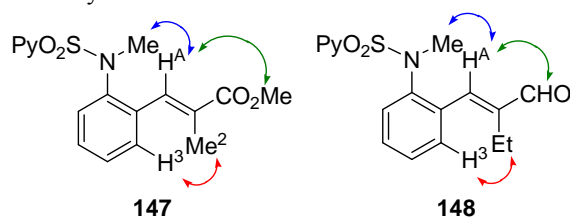


Desgraciadamente, otros alquenos menos activados que dieron reacción de acoplamiento con derivados de *N*-(2-piridil)sulfonyl indol, tales como estireno, alquenos alifáticos o alquenos 1,2-disustituídos resultaron inertes o evolucionaron con muy baja conversión.

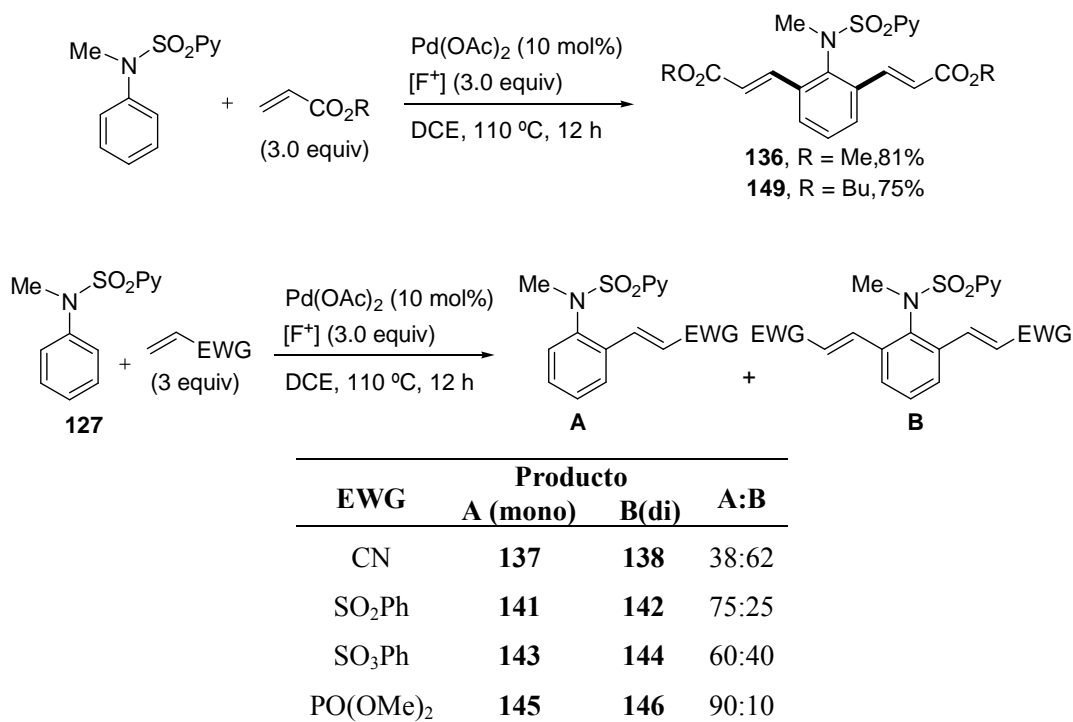
b) Reacción de di-*orto*-olefinación

Habiendo observado en algunas reacciones de olefinación mostradas en la Tabla 3.5 la formación de pequeñas cantidades de producto de di-*orto*-olefinación, decidimos forzar las condiciones de reacción con objeto de lograr dirigir el proceso hacia la formación selectiva de este tipo de productos difuncionalizados. Por ejemplo, en el caso de la reacción con acrilato de metilo, comprobamos que simplemente al aumentar hasta tres el número de equivalentes de olefina y de oxidante [F⁺], el producto de *orto*-dialquenilación **136** se obtuvo con un buen

¹²⁴ En la figura se representan los NOE más representativos observados en los productos de olefinación **147** y **148**. En consonancia asignación estereoquímica, no se observó señal de cruce relevante entre H^A y Me² en **147** ó entre H^A y Et en **148**.



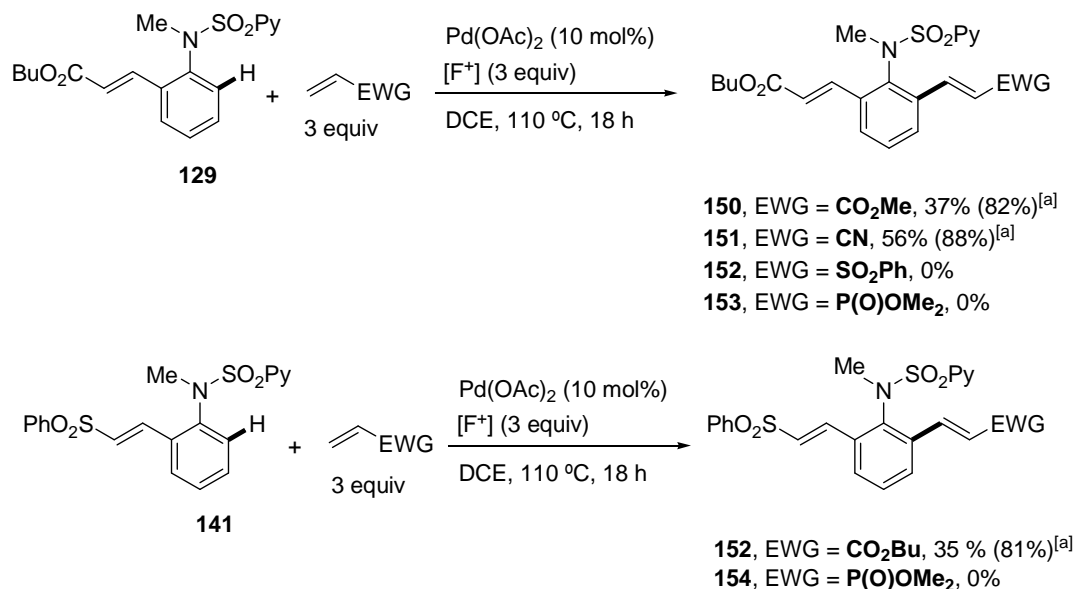
rendimiento (81%). Estas mismas condiciones resultaron eficaces en la reacción con acrilato de *n*-butilo (producto **149**, 75% de rendimiento), pero no pudieron extrapolarse al resto de olefinas estudiadas en la Tabla 3.5, conduciendo en este caso a mezclas variables de productos de mono y di-olefinación (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

A continuación nos planteamos el acceso a los productos de doble *orto*-olefinación secuencial con dos alquenos diferentes, de gran valor sintético ya que permite disponer de anilinas ortogonalmente funcionalizadas en las posiciones *orto* y *orto'*. Sin embargo, para nuestra sorpresa, cuando el producto de mono-olefinación con acrilato de butilo **129** se sometió a una nueva reacción de olefinación con acrilato de metilo o acrilonitrilo (dos olefinas que habían demostrado ser muy reactivas), se observó una conversión muy baja (productos **150** y **151**, 37% y 56%, respectivamente), incluso al emplear de forma combinada 3 equivalentes de olefina y de oxidante (Esquema 3.29). A pesar de esta baja conversión, la reacción transcurrió de forma muy limpia, lo que permitió que los rendimientos en producto convertido (descartando el sustrato de partida recuperado) fueran elevados (82% y 88%, respectivamente). El resto de alquenos monoactivados como la vinil sulfona o el vinil fosfonato no evolucionaron en estas condiciones a los productos di-olefinados (**152** y **153**).

En cambio, sí se pudo acceder al producto **152**, aunque con una conversión muy modesta, empleando la estrategia complementaria, es decir, llevando a cabo la olefinación de la vinil sulfona **141** con acrilato de butilo (producto **152**, 35% rendimiento; Esquema 3.29).

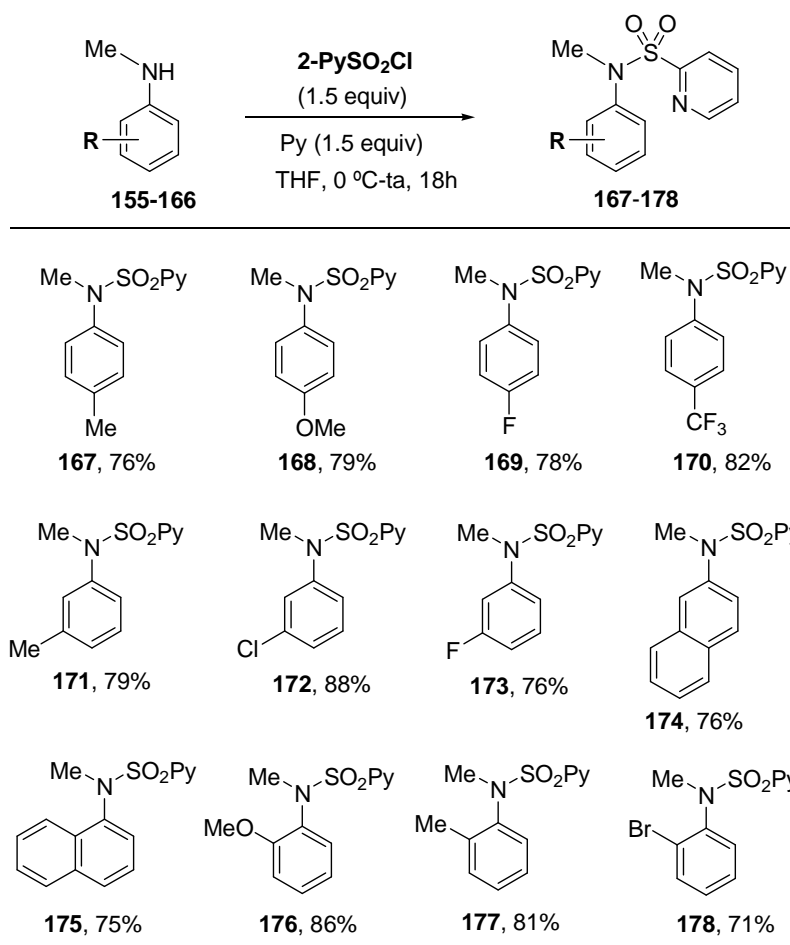


^[a] Rendimiento basado en el material de partida recuperado

Esquema 3.29

3.5.3.2 Sustitución en el anillo aromático de la anilina

Para evaluar el efecto de la sustitución en el anillo aromático del derivado de anilina se abordó la preparación de una batería de *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonyl anilinas diferentemente sustituidas con grupos dadores o atractores de electrones en las posiciones *orto*, *meta* y *para* (Esquema 3.30). Los sustratos **167-178** se prepararon con buenos rendimientos (71-88%) mediante reacción de las correspondientes *N*-metil anilinas (**155-166**) con cloruro de 2-piridilsulfonyl en medio básico (Py, THF, 0 °C), aislándose en todos los casos como sólidos estables.



Esquema 3.30

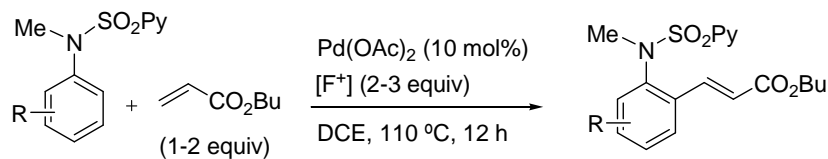
Esta variada familia de anilinas se sometió al procedimiento de olefinación C–H previamente optimizado, demostrando una tolerancia inusualmente elevada a las propiedades estéricas y electrónicas del anillo aromático (Esquema 3.31). En algunos casos fue necesario ajustar el número de equivalentes de alqueno (1-2 equiv) en función de la reactividad del sustrato con objeto de minimizar la formación del producto de doble *orto*-olefinación (<5% en todos los casos). En cualquier caso, el producto de mono-olefinación deseado pudo aislarse puro de la mezcla por cromatografía en columna. Por ejemplo, los sustratos *para*-sustituidos con grupos dadores de electrones (*p*-Me y *p*-OMe) proporcionaron en la reacción con acrilato de *n*-butilo (2 equivalentes) bajo las condiciones optimizadas de reacción mezclas 65:35 y 75:25 de productos de mono- y di-olefinación, respectivamente. Este

problema se solucionó rebajando la cantidad de olefina a 1.1 equivalentes, observándose tan sólo trazas de los productos disustituídos, con el consiguiente aumento en el rendimiento del producto de mono-olefinación (81% para ambos productos, **179** y **180**). En cambio, la menor reactividad observada en el caso de las anilinas portadoras de grupos atractores de electrones **169** (*p*-F) y **170** (*p*-CF₃), hizo necesario el empleo de 2 equivalentes de acrilato de butilo, obteniéndose los correspondientes productos de mono-alquenilación **181** y **182** con buenos rendimientos (70% y 72%, respectivamente) y sin trazas de los productos de doble-olefinación.

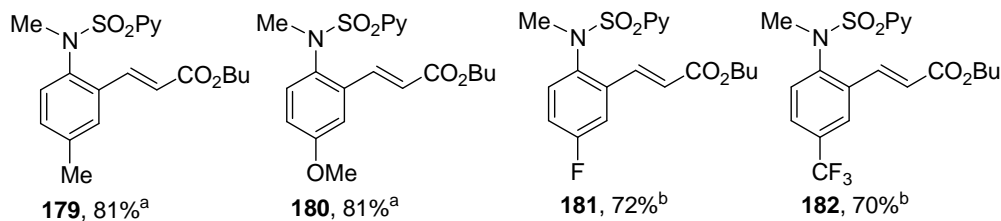
Los derivados de anilina *meta*-sustituídos experimentaron la reacción de olefinación con completo regiocontrol en la posición *orto* menos sustituida (productos **183** y **184**, 74% y 73% de rendimiento), excepto en el caso del sustrato con un sustituyente *m*-flúor, que condujo a una mezcla 1.7:1 de regioisómeros (**185** y **186**, 48% y 28%, respectivamente). Ambos productos pudieron separarse mediante purificación cromatográfica y caracterizarse estructuralmente, identificándose como isómero mayoritario el de olefinación en la posición *orto* menos congestionada **185**.

La elevada reactividad de este sistema catalítico se hizo especialmente patente en la reacción con los sustratos menos reactivos *orto*-sustituídos, que tuvo lugar limpiamente para dar los correspondientes productos con rendimientos excelentes (productos **187**, **188** y **189**, 81-91%), si bien en el caso de las anilinas **176** y **178** fue necesario emplear 3 equivalentes de oxidante para que la reacción se completara.

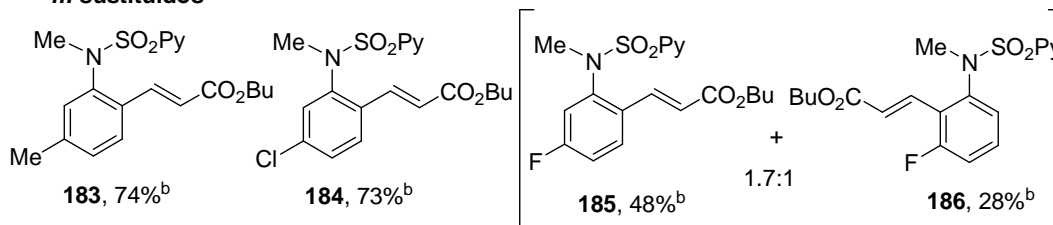
La reacción tolera la presencia de cloruros y bromuros aromáticos, que son grupos sensibles a transformaciones catalizadas por paladio (productos **184** y **189**). Este aspecto es importante porque abre nuevas posibilidades de funcionalización de los productos resultantes mediante reacciones clásicas de acoplamiento cruzado.



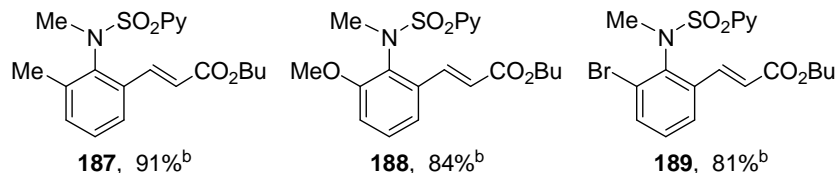
***p*-sustituidos**



***m*-sustituidos**



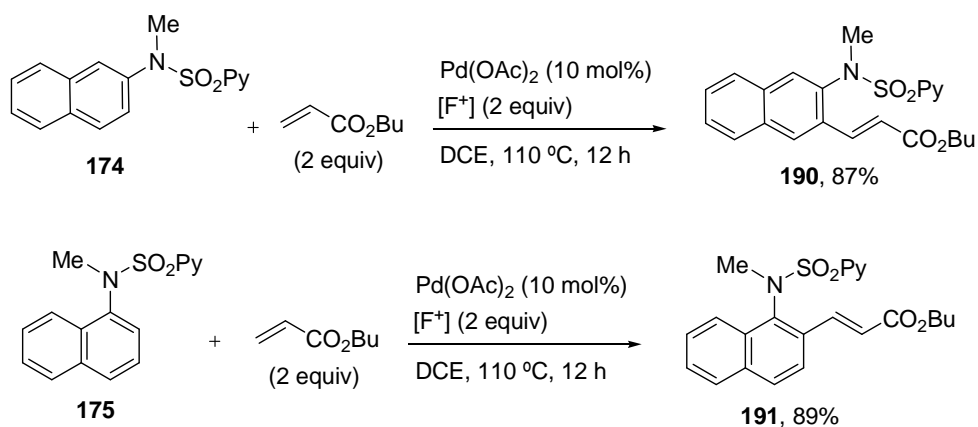
***o*-sustituidos**



^a 1.1 equiv de acrilato. ^b 2 equiv de acrilato

Esquema 3.31

Los derivados de 1-naftil y 2-naftilaminas también demostraron ser sustratos de partida adecuados para la alquenilación C–H, evolucionando con completo regiocontrol a los productos de olefinación en la posición próxima más accesible (productos **190** y **191**, 87% y 89%, respectivamente, Esquema 3.32).

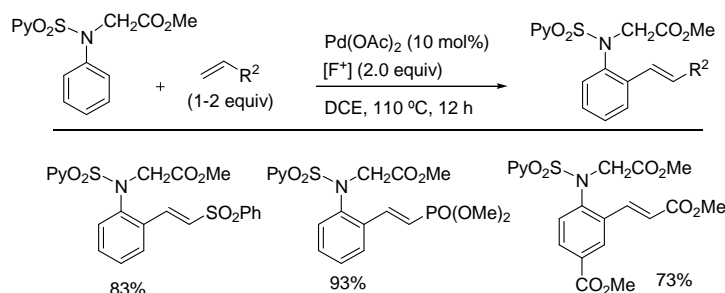


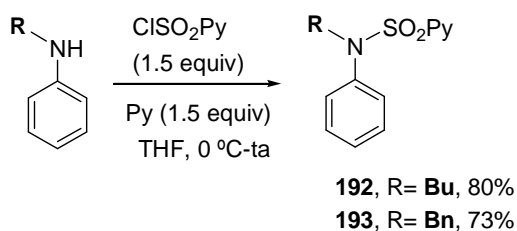
Esquema 3.32

3.5.3.3 Versatilidad con respecto al grupo *N*-alquilo

Muy interesante, sobre todo desde el punto de vista de futuras aplicaciones sintéticas, era estudiar la versatilidad estructural con respecto al sustituyente en el nitrógeno amínico.¹²⁵ Para ello se prepararon los derivados **192**, con una cadena alquílica más larga ($\text{R} = n\text{-Bu}$) y **193**, con un sustituyente *N*-bencilo (Esquema 3.33).

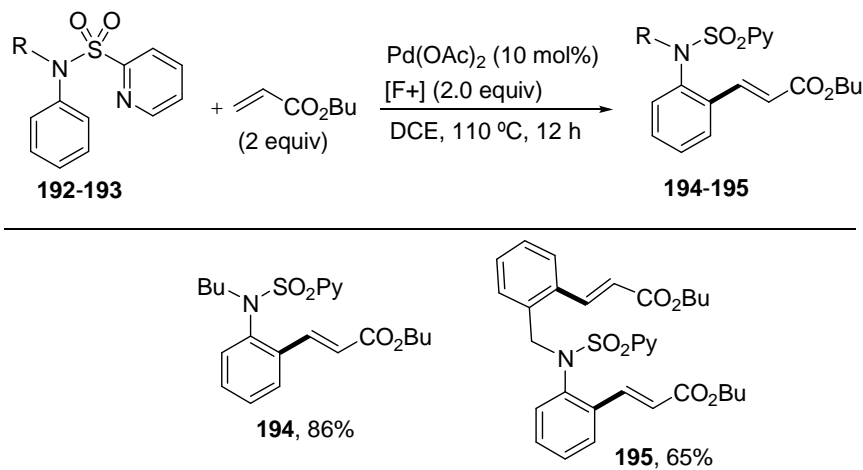
¹²⁵ Adicionalmente, en el marco de la tesis doctoral de Beatriz Urones, actualmente en la etapa final de su desarrollo, se ha demostrado el excelente comportamiento de los derivados de anilina con un grupo *N*-alquilo funcionalizado, como el *N*-(metoxicarbonil)metilo, en esta reacción de alquienilación. En la figura se indican algunos de los resultados obtenidos en nuestro grupo por Beatriz Urones.





Esquema 3.33

Estos dos nuevos sustratos se sometieron a la reacción de olefinación (Esquema 3.34). El compuesto **192** condujo al producto de mono-olefinación **194** con un 86% de rendimiento, indicando que el sistema catalítico tolera cadenas alquílicas más voluminosas que un grupo metilo. Para nuestra sorpresa, el sustrato **193**, portador de un grupo *N*-bencilo, dio lugar al producto de doble olefinación **195**, en el cual los dos anillos aromáticos habían sufrido la reacción de mono-alquenilación en su posición *orto*. Es muy destacable el buen rendimiento (65%) con que se obtuvo el producto **195**, teniendo en cuenta que se emplearon sólo 2 equivalentes de alqueno.



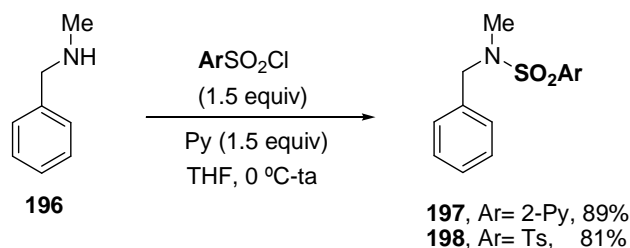
Esquema 3.34

3.6 Olefinación de *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil aril-alquil-aminas

La obtención del producto de di-olefinación **195** sugería que la capacidad del *N*-(2-piridil)sulfonilo como grupo director podría extenderse a derivados de *N*-metil bencilamina, un tipo de aminas que constituyen importantes intermedios nitrogenados en síntesis.

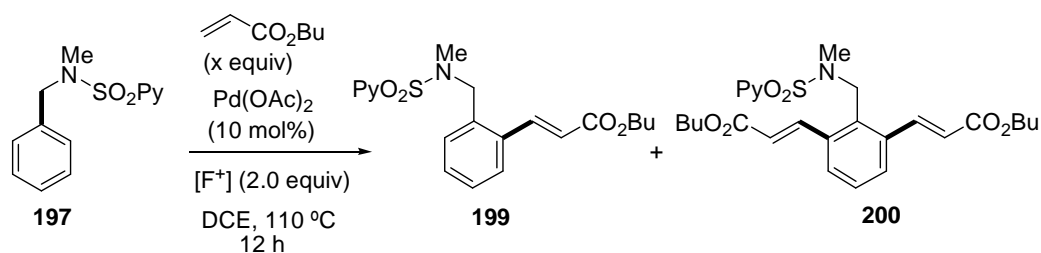
3.6.1 Derivados de *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil bencilaminas

La *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil bencilamina **197** se sintetizó con buen rendimiento a partir de la *N*-metilbencilamina comercial (**196**) por reacción con cloruro de 2-piridilsulfonilo en las condiciones estándar, aislándose como un sólido estable (Esquema 3.35). A efectos comparativos también se preparó el correspondiente derivado *N*-tosilado **198**.



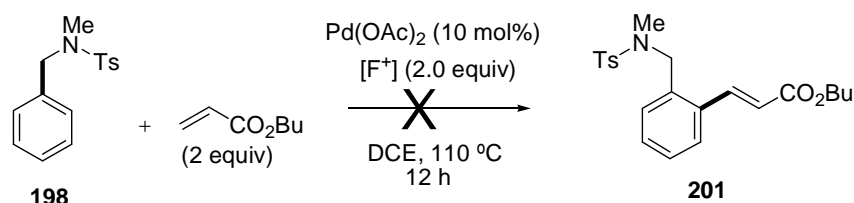
Esquema 3.35

La reacción de alquienilación de la *N*-bencil-*N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil amina **197** con acrilato de butilo en las condiciones optimizadas condujo a una mezcla 80:20 de los productos de mono- y di-alquienilación (**199** y **200**, respectivamente; Esquema 3.36), reflejando la elevada reactividad de este sustrato (comparable a la de derivados de anilina sustituidos con grupos dadores de electrones). La selectividad a favor de la mono-olefinación se incrementó hasta un nivel excelente (> 95%) disminuyendo a 1.1 equivalentes la cantidad de alqueno. La ausencia completa de reacción observada en el caso del sustrato análogo con un grupo *N*-Ts (**198**) demostró nuevamente el papel clave del grupo protector/coordinante 2-piridilsulfonilo.



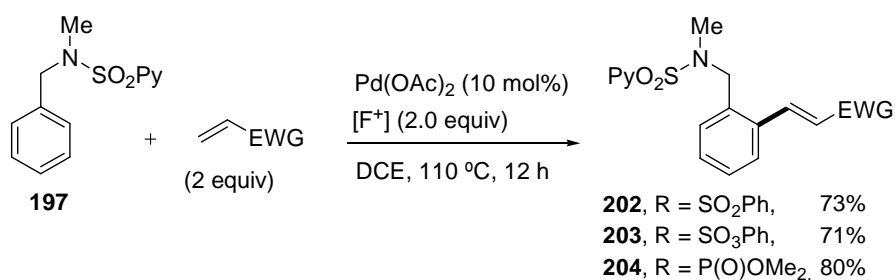
Acrilato (Equiv)	199:200
2	80:20
1.1	>95:<5 (81%) ^a

^a Rendimiento de **199** tras purificación cromatográfica



Esquema 3.36

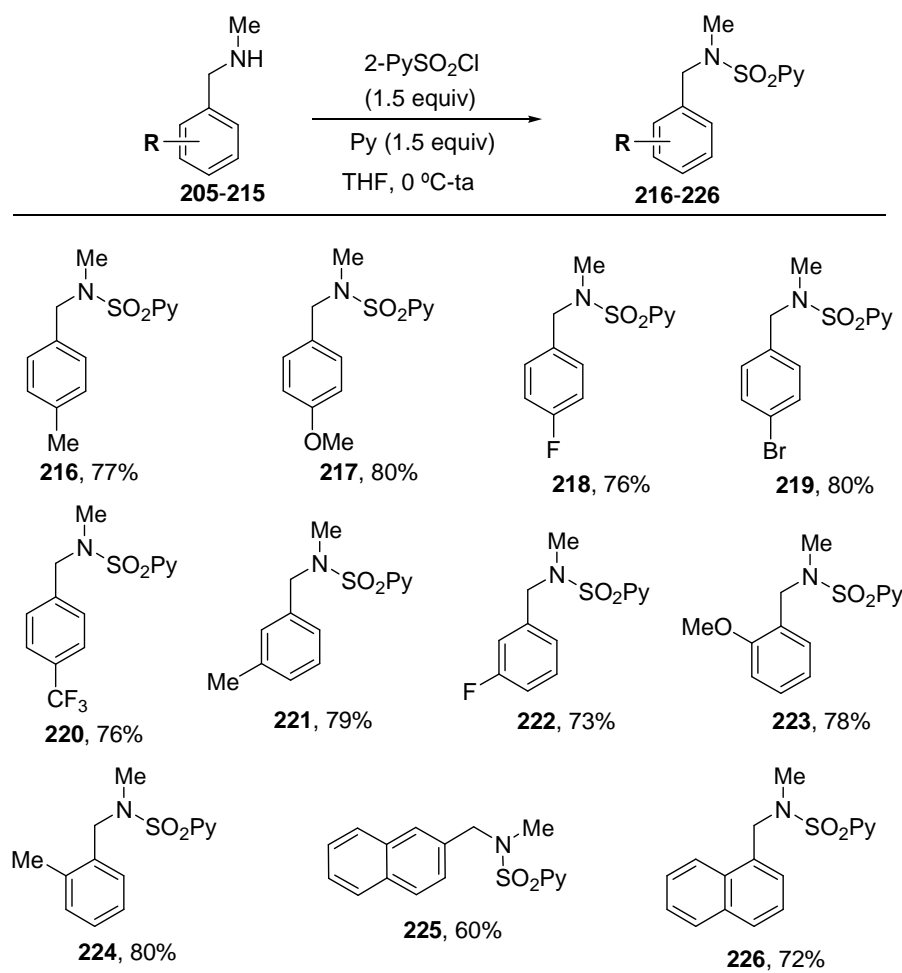
Un pequeño barrido de olefinas en la reacción con el derivado de bencilamina **197** nos permitió comprobar un perfil de reactividad para este sustrato muy similar al exhibido anteriormente por el análogo derivado de la metilanilina (Esquema 3.37).¹²⁶ Así, se obtuvieron con buenos rendimientos los productos de mono-alquenilación en la reacción con vinil sulfona, vinil sulfonato y vinil fosfonato (productos **202-204**, 71-80%). En cambio, no se observó reacción al emplear otras olefinas como acrilonitrilo o α -etilacroleína.



Esquema 3.37

¹²⁶ Este estudio se ha realizado con la colaboración de la doctorando Beatriz Urones.

Para evaluar el alcance estructural de la reacción se preparó una variedad de derivados de *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonyl bencilaminas diferentemente sustituidas en el anillo aromático, intentando abarcar un abanico representativo de propiedades estéricas y electrónicas (sustratos **216-226**, Esquema 3.38).



La reacción de olefinación de los sustratos anteriores **216-226** con acrilato de *n*-butilo proporcionó resultados menos homogéneos que los obtenidos anteriormente con los derivados de la anilina (Esquema 3.39). Por ejemplo, sustratos *para*-sustituídos con grupos Me o F evolucionaron a los productos de mono-olefinación con buenos rendimientos utilizando 1.1 equivalentes de acrilato (productos **227**, 72% y **228**, 81%, respectivamente),

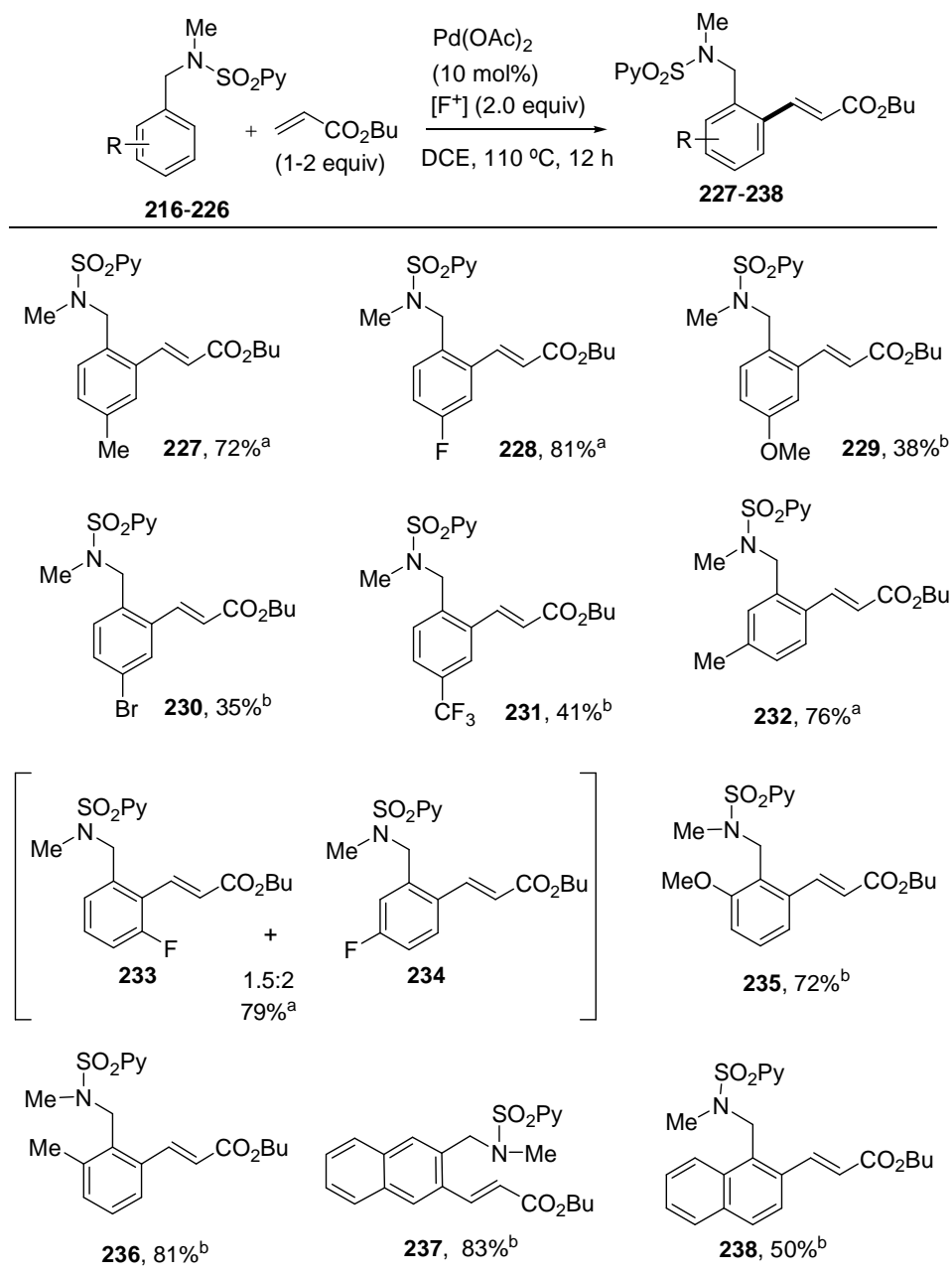
mientras que los derivados *p*-metoxi-, *p*-bromo- o *p*-trifluorometil-sustituidos presentaron una reactividad bastante inferior, incluso en presencia de 2 equivalentes de alqueno (productos **229-231**, 35-41% de rendimiento).

Los productos *meta*-sustituidos proporcionaron los productos de olefinación en la posición *orto* más accesible con buenos rendimientos (76%-78%) y regiocontrol, excepto en el caso del sustrato fluorado **222**, que condujo a una mezcla 2:1.5 de regioisómeros, identificándose como mayoritario el isómero **234**.¹²⁷

Los derivados *orto*-metil- y *orto*-metoxi-sustituidos proporcionaron resultados muy satisfactorios (productos **235**, 72% y **236**, 81%, respectivamente). En cambio, las bencilaminas sustituidas en *orto* con grupos halogenados como F o Br resultaron inertes en estas condiciones de reacción, incluso empleando 3 equivalentes de oxidante.

Por último, los derivados de 1-naftil y 2-naftil-metanamina proporcionaron los correspondientes productos olefinados con completo regiocontrol a favor de la posición estéricamente más favorable (productos **237** y **238**, 83% y 50%, respectivamente).

¹²⁷ La asignación regioquímica de los 2 isómeros (**233** y **234**) se realizó mediante ¹H-RMN.

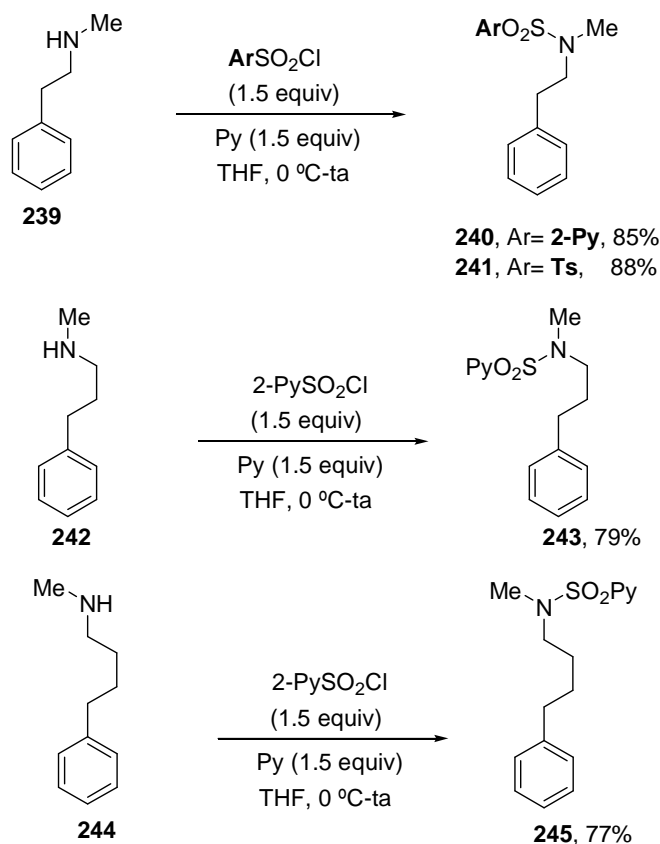


^a 1.1 equiv acrilato. ^b 2 equiv acrilato.

Esquema 3.39

3.6.2 Extensión de la reacción a derivados de fenetilamina y γ -arylpropilamina

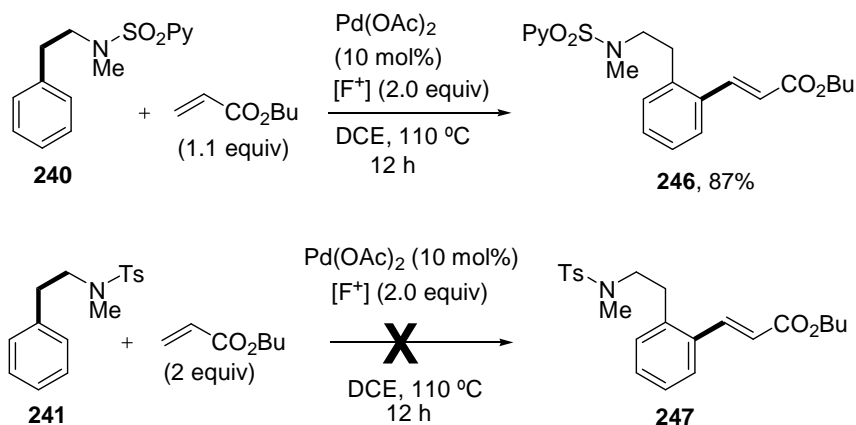
La elevada flexibilidad estructural mostrada por el grupo director *N*-(2-piridil)sulfonilo con respecto a la longitud del conector que la separa del anillo aromático reactivo nos animó a explorar sustratos con conectores más largos. Concretamente, mediante la reacción de sulfonilación habitual se llevó a cabo la preparación de los *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil-derivados de la fenetilamina (**240**), γ -fenilpropilamina (**243**) y δ -fenilbutilamina (**245**, Esquema 3.40). Asimismo, se preparó el derivado *N*-tosilado del primero de ellos (**241**) para realizar el experimento control y evaluar el efecto del grupo coordinante.



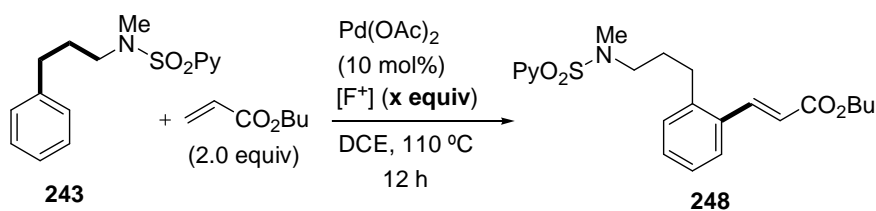
Esquema 3.40

La reacción de la *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil fenetilamina **240** con acrilato de *n*-butilo tuvo lugar limpiamente en las condiciones estándar para proporcionar el producto de monoalquienilación **246** con excelente rendimiento (87%, Esquema 3.41). En claro contraste, el correspondiente *N*-tosil-derivado se recuperó inalterado en idénticas condiciones de reacción incluso tras tiempos prolongados (24 h), confirmando una vez más el papel clave del grupo 2-

piridilsulfonilo. Incluso el derivado de γ -fenilpropilamina **243** proporcionó el producto de olefinación **248** con un 78% de rendimiento, si bien en este caso fue necesario aumentar a 3 equivalentes la cantidad de oxidante para alcanzar una conversión completa (Esquema 3.42).



Esquema 3.41

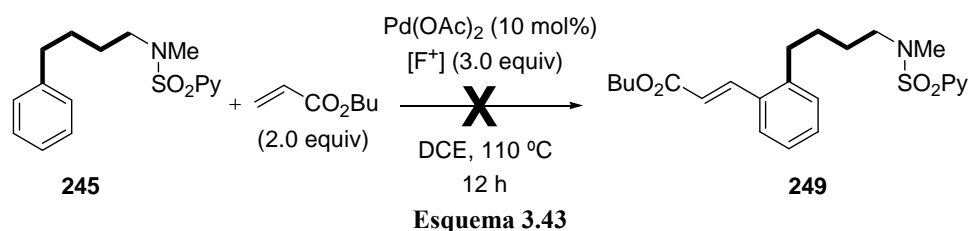


[F ⁺] (Equiv)	Conversión (%)
2	69
3	100 (78) ^a

^a Entre paréntesis, rendimiento de **248** tras purificación cromatográfica

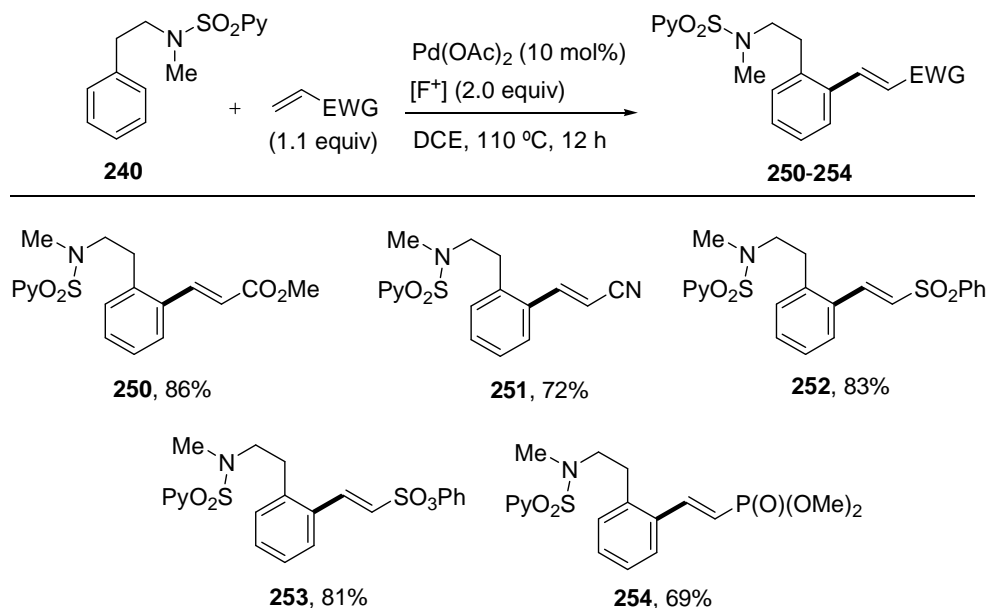
Esquema 3.42

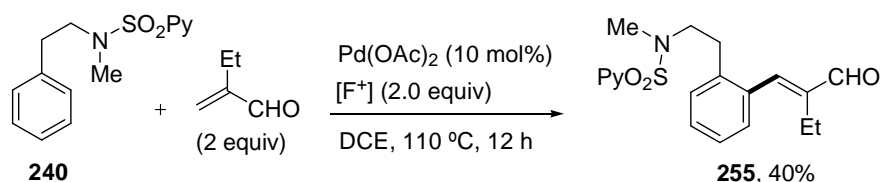
La reacción con el derivado δ -fenilbutilamina **245** desveló la limitación del método con respecto a la longitud de la cadena carbonada del conector, ya que en este caso no se observó evolución alguna, recuperándose el sustrato de partida inalterado tras 12 horas de reacción (Esquema 3.43).



a) Versatilidad en el alqueno del derivado de fenetilamina **240**

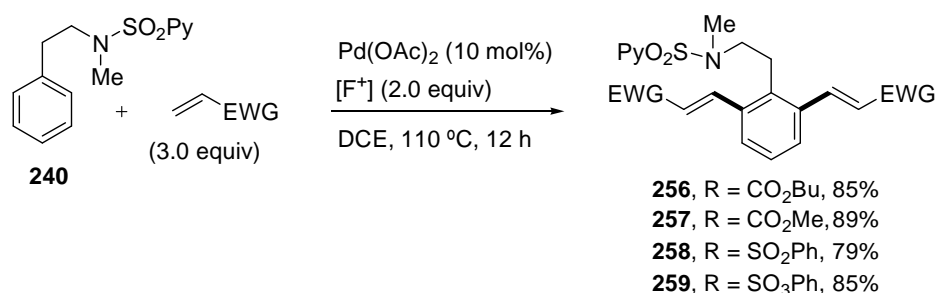
A continuación, en el caso del sustrato **240** abordamos el alcance estructural respecto al alqueno. Como se muestra en el Esquema 3.44, el rango de olefinas electrófilas aplicables no se limita a acrilatos, sino que olefinas sustituidas con grupos sulfona, sulfonato, fosfonato e incluso nitrilo, condujeron a los correspondientes productos de mono-olefinación con elevada eficacia en todos los casos (productos **250-254**, 79-89% rendimiento). El sustrato **240** resultó especialmente reactivo, siendo necesario tan sólo 1.1 equivalentes de alqueno para conseguir conversiones completas. Por otra parte, alquenos 1,1-disustituídos como la α -etilacroleína (2 equivalentes) también participaron en la reacción, si bien con un rendimiento bastante más moderado (producto **255**, 40%; Esquema 3.45).





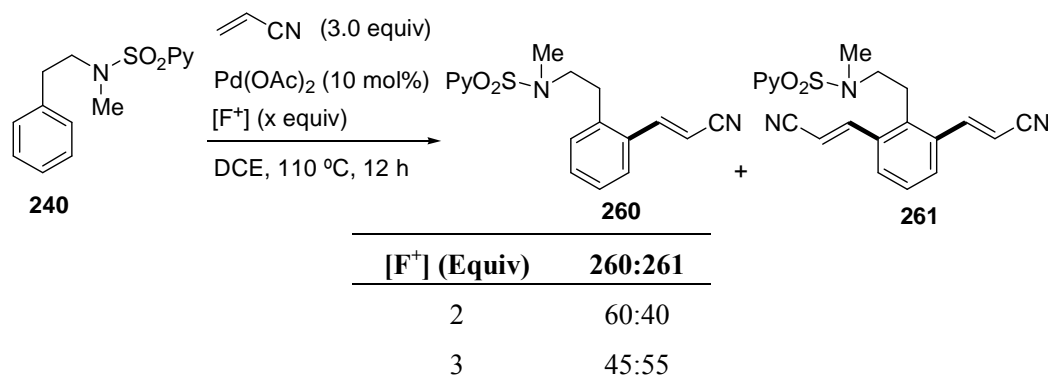
Esquema 3.45

La elevada reactividad de este sustrato permitió llevar a cabo la reacción de doble *orto*-olefinación en presencia de exceso de alqueno (3 equivalentes). El producto de di-*orto*-olefinación se obtuvo con excelente rendimiento con una variedad de olefinas electrófilas. (Esquema 3.46; productos **256-259**, 79%-89% rendimiento).



Esquema 3.46

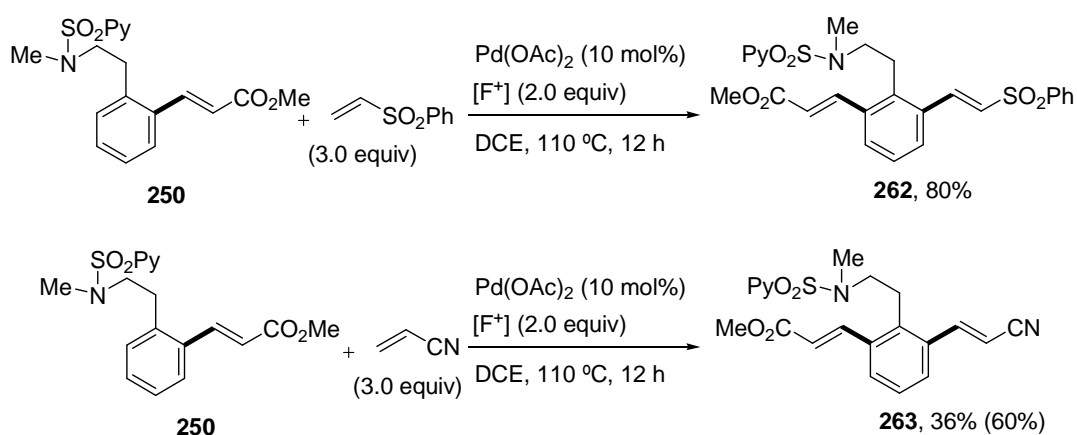
Por el contrario, el acrilonitrilo, que había sido empleado con éxito en el proceso de monoalquenilación, resultó ineficaz en la doble alquenilación, proporcionando una mezcla 60:40 de productos mono y di-sustituidos (**260** y **261**, respectivamente, Esquema 3.47). La proporción relativa del producto deseado **261** pudo incrementarse sólo hasta **260/261** = 45:55 cuando se utilizaron 3 equivalentes de oxidante y se prolongó el tiempo de reacción a 24 h.



Esquema 3.47

b) Doble *orto*-olefinación secuencial del derivado de fenetilamina 240

Dados los buenos resultados obtenidos en la di-olefinación del derivado **240**, acometimos la formación de los productos de doble alquienilación secuencial con dos olefinas diferentes. Para ello, sometimos el producto **250** a una segunda reacción de alquienilación en C6 con fenil vinyl sulfona (3 equivalentes) en las condiciones optimizadas, obteniéndose el producto de di-olefinación mixto **262** con un buen rendimiento (80%, Esquema 3.48). Un resultado menos satisfactorio, debido a una conversión muy modesta, se observó al emplear acrilonitrilo en la segunda reacción de olefinación (producto **263**, 36% de rendimiento, 60% en producto convertido).

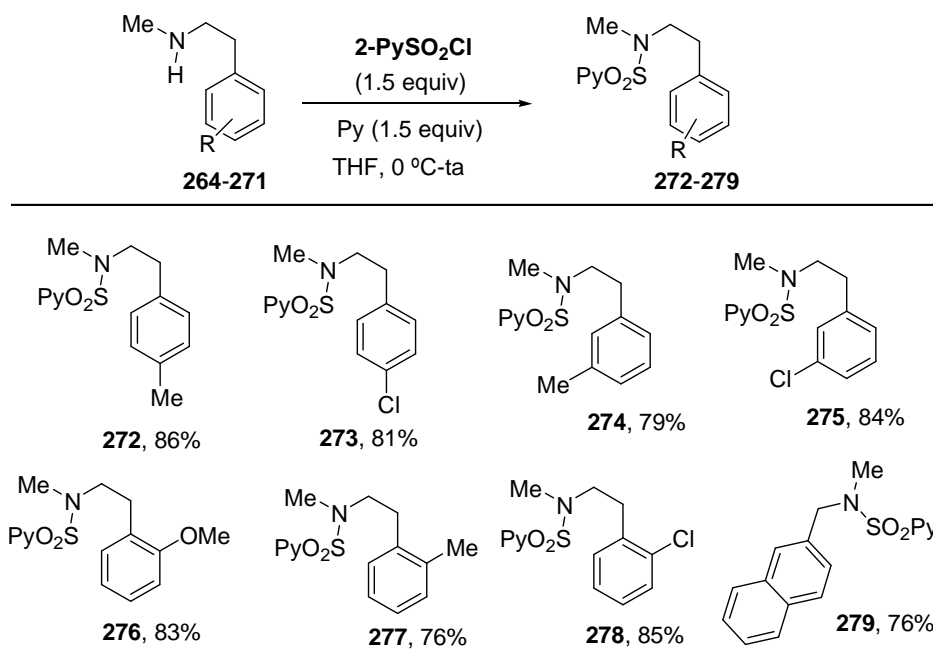


^a Rendimiento en producto convertido

Esquema 3.48

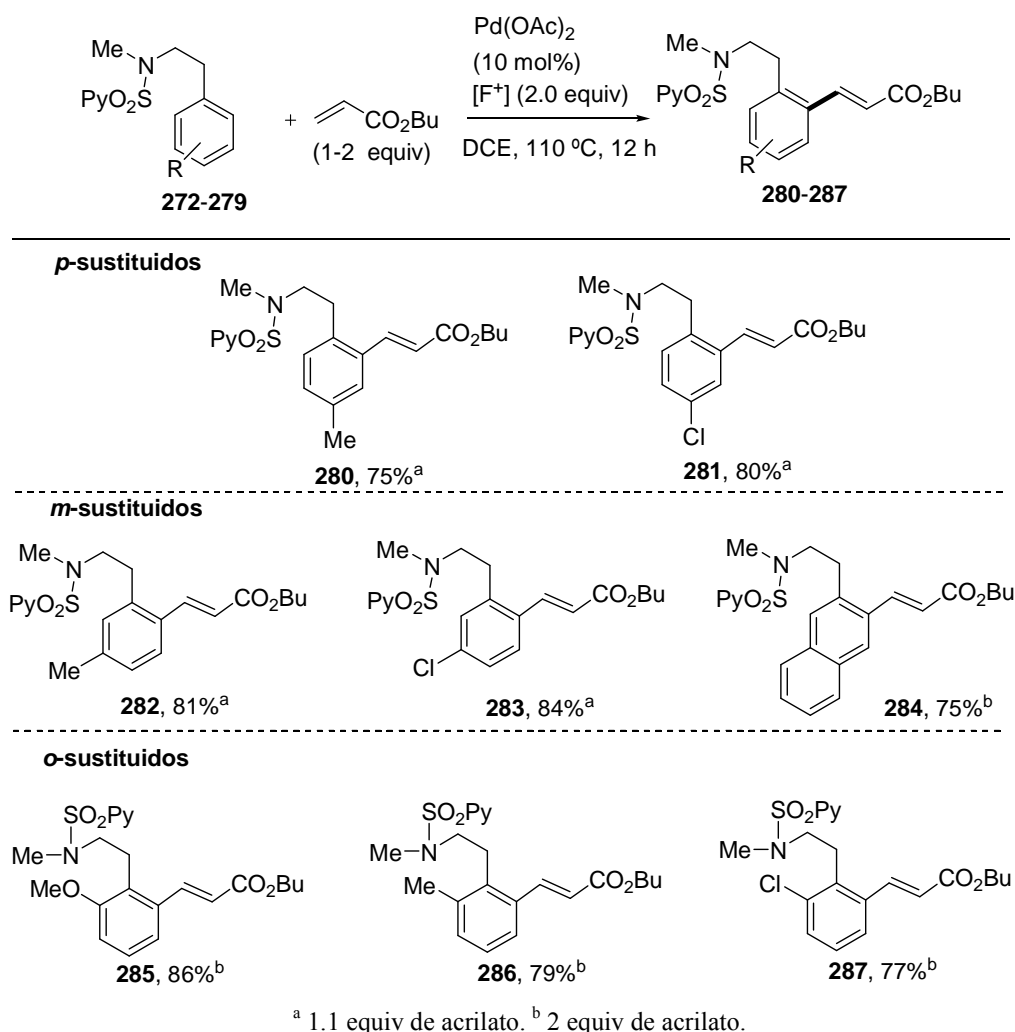
c) Generalidad estructural en el arilo del derivado de fenetilamina 240

También exploramos la influencia de las modificaciones estructurales en la serie de la fenetilamina. Para ello se prepararon los derivados **272-279**, diferentemente sustituidos en el anillo aromático (Esquema 3.49).



Esquema 3.49

Todos estos derivados se sometieron a la reacción con acrilato de *n*-butilo, obteniéndose los resultados que se recogen en el Esquema 3.50. La reacción de olefinación demostró ser eficaz en todos los casos estudiados (rendimientos típicamente por encima del 70%), con independencia de la naturaleza electrón-donadora (sustituyentes Me o OMe) o electrón-atractora (F, Cl) de los grupos unidos al anillo aromático o el patrón de sustitución (*orto*, *meta* o *para*). En el caso de los derivados con sustituyentes en *para* (productos **280** y **281**, 75%-80%) o *meta* (productos **282** y **283**, 79-84%) se utilizó únicamente 1.1 equiv de acrilato para obtener los productos monoalquenilados con buenos rendimientos. En el último caso los productos de olefinación se obtuvieron con elevado regiocontrol en la posición *orto* menos impedida estéricamente. Igualmente, el derivado de 2-naftiletanamina **279** proporcionó el correspondiente producto de alquenilación **284** con completo regiocontrol y buen rendimiento (75%). Esta alta reactividad se mantuvo en los derivados *orto*-sustituidos, sin observar una gran influencia de la naturaleza del sustituyente (productos **285-287**, 77%-86%), si bien en este caso fue necesaria la utilización de 2 equivalentes de acrilato.



^a 1.1 equiv de acrilato. ^b 2 equiv de acrilato.

Esquema 3.50

3.7 Desprotección del grupo 2-piridilsulfonilo: acceso a esqueletos nitrogenados

La fácil eliminación reductora del grupo director *N*-(2-piridil)sulfonilo en medio débilmente ácido, condiciones ya puestas a punto para la desprotección de los derivados del indol y pirrol *orto*-alquenilados, nos permitió demostrar el potencial sintético de esta metodología como ruta de acceso a una variedad de compuestos nitrogenados. Por ejemplo, el simple tratamiento de los aductos de olefinación **129** y *E*-**137** con exceso de Zn (polvo) en una

mezcla 1:1 de THF y disolución acuosa saturada de NH_4Cl a temperatura ambiente condujo a las correspondientes anilinas libres *NH* con buenos rendimientos (**288**, 72% y **289**, 65%), sin que la agrupación acrilato se viera afectada (Esquema 3.51).

3.8 Interpretación mecanística

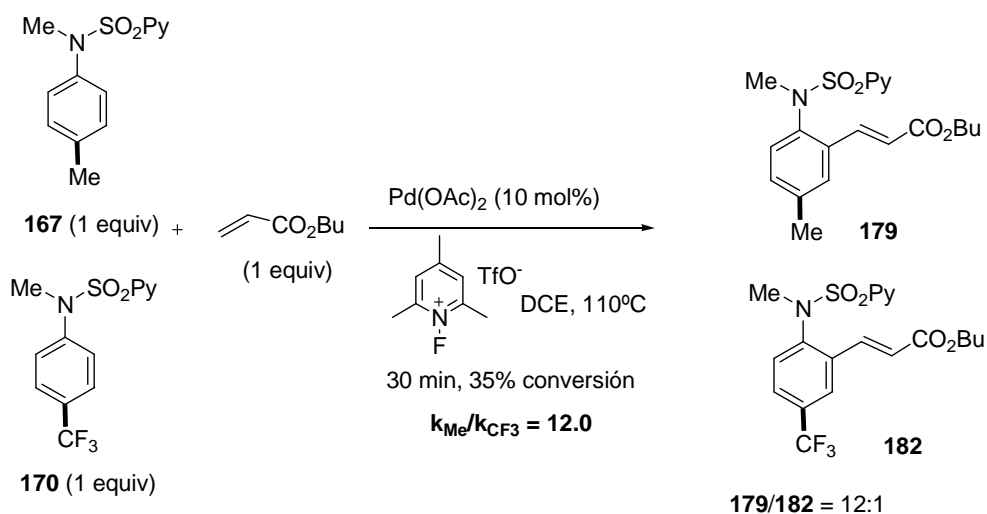
Hasta la fecha, la propuesta mecanística descrita en la bibliografía para la reacción de *orto*-olefinación de derivados de anilida catalizada por paladio(II) implica un ciclo mecanístico $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$, siendo la *orto*-paladación electrófila asistida por el grupo director (generalmente un grupo carbonílico) la etapa clave del proceso.⁹⁷ Este mecanismo es consistente con la naturaleza relativamente rica en electrones de este tipo de sustratos y está apoyado por estudios cinéticos competitivos y medidas de efecto cinético isotópico.

Con objeto de obtener información mecanística de nuestra reacción de alquienilación de *N*-(2-piridil)sulfonaminas, decidimos abordar estudios cinéticos competitivos con anilinas de diferente naturaleza electrónica, así como medidas de efecto cinético isotópico intramolecular. También se han llevado a cabo intentos, hasta la fecha infructuosos, de aislar y caracterizar el paladaciclo intermedio, que confirmaría el modo de coordinación al metal.

a) Estudios cinéticos competitivos de anilinas sustituidas

Si la *orto*-ciclopaladación tiene lugar mediante un mecanismo de tipo paladación electrófila, la reacción debería ser muy sensible a los efectos electrónicos de los sustituyentes. Esto es precisamente lo que se observó cuando se realizó el experimento competitivo intermolecular, consistente en la reacción de una mezcla equimolecular de derivados de *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil anilinas *p*-metil- y *p*-trifluorometil-sustituidas con acrilato de butilo. La reacción se detuvo tras 30 minutos (35% conversión, Esquema 3.53), observándose una relación de productos **179/182** = 12:1, muy selectiva a favor del producto de olefinación de la anilina más rica en electrones ($k_{\text{Me}}/k_{\text{CF}_3}$ = 12.0).

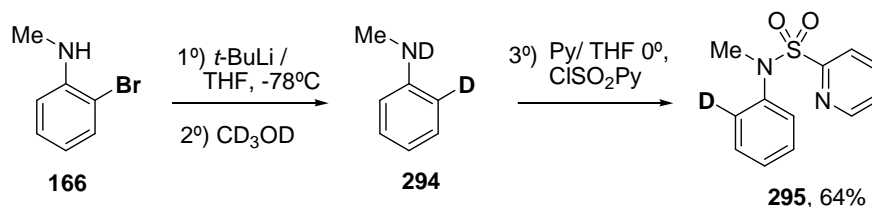
⁹⁷ M. Boele, G. Strijdonck, A. de Vries, P. Kamer, J. de Vries, P. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.



Esquema 3.53

b) Determinación del efecto isotópico cinético intramolecular

Para medir el efecto cinético isotópico intramolecular se preparó el derivado de anilina monodeuterado **295** (Esquema 3.54). Dicha síntesis se llevó a cabo a partir de la 2-bromo-*N*-metilanilina comercial (**166**), por tratamiento con 2 equivalentes de *t*-BuLi (THF, -78°C) y posterior deuteración del dianión intermedio con CD_3OD . En una segunda etapa se efectuó la *N*-sulfonilación con cloruro de 2-piridilsulfonilo, obteniéndose el producto deseado con buen rendimiento (64% para las dos etapas) y un grado de deuteración superior al 95% (^1H -RMN).

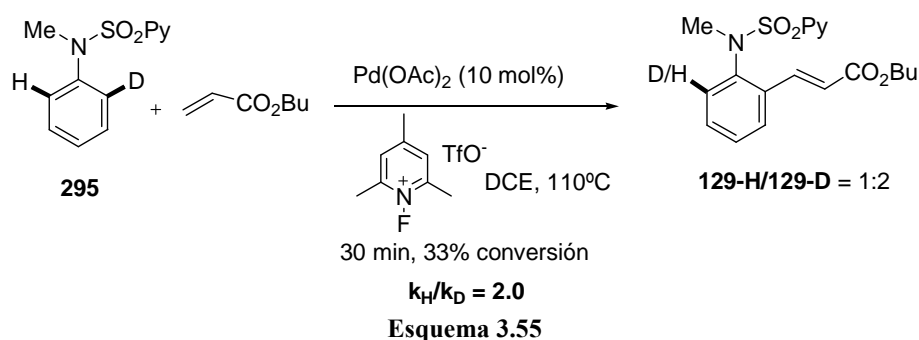


Esquema 3.54

El sustrato **295** se sometió a la reacción con acrilato de butilo en las condiciones habituales durante 30 minutos (33% de conversión), obteniéndose una mezcla 2:1 de los productos **129-H** y **129-D**, respectivamente (Esquema 3.55). Esta relación relativa de productos se determinó por integración a partir del espectro de ^1H -RMN de la mezcla **129-H/129-D** obtenida tras purificación cromatográfica (ambos productos presentan idéntico R_f). Dicho espectro de protón se recoge en la Figura 3.4, indicándose con una flecha la señal correspondiente al hidrógeno en C6 del producto **129-H** ($\delta = 7.0$ ppm). Asignando un valor

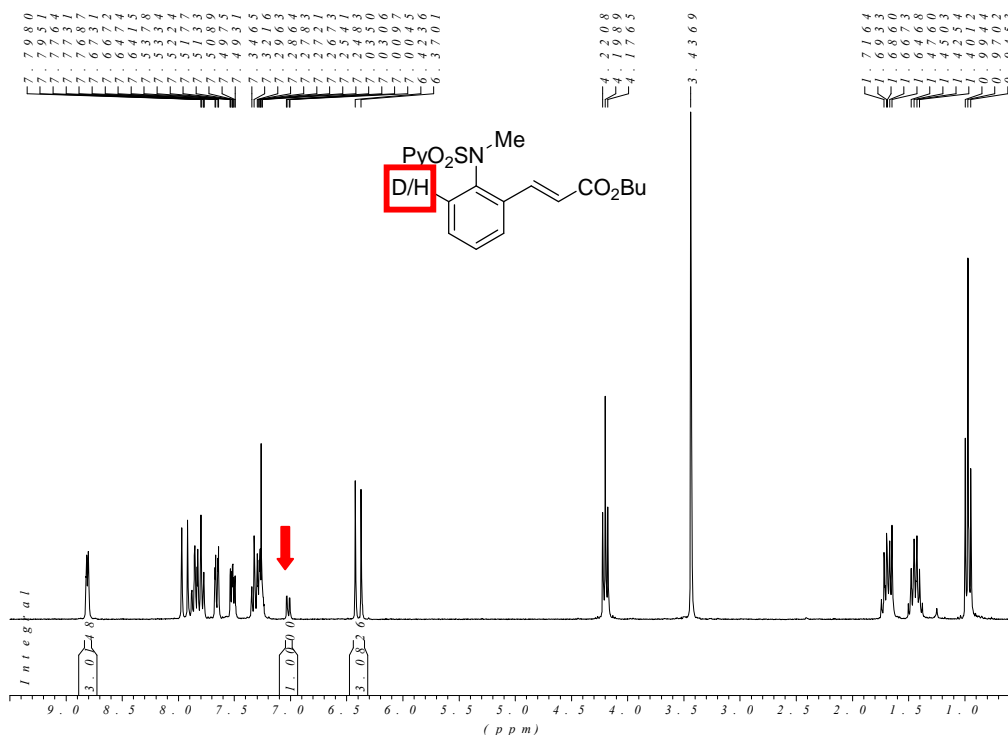
de 1 a la integral de dicha señal, se comprobó que las señales correspondientes al protón vinílico del C α de la agrupación acrilato (δ = 6.4 ppm), así como la correspondiente al CH en *orto* al nitrógeno piridínico del grupo director (δ = 8.8 ppm), integraban para 3. Esto significa que el resto del valor de la integral hasta 3 hidrógenos de la señal marcada a 7.0 ppm, se corresponde con la proporción relativa correspondiente a **129-D** (cuyo C–D *orto* no se observa en el espectro aunque sí, lógicamente, el resto de hidrógenos de su estructura).

Este bajo valor de efecto cinético isotópico estaría en concordancia con lo observado en la olefinación de derivados de anilida⁹⁷ y es compatible con un mecanismo de paladación electrófila.



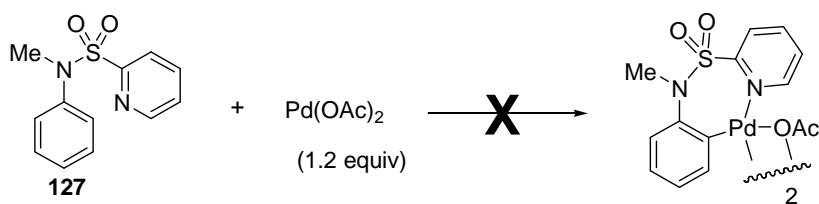
⁹⁷ M. Boele, G. Strijdonck, A. de Vries, P. Kamer, J. de Vries, P. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.

Figura 3.4: Espectro de ^1H -RMN de la mezcla 129-H/129-D



c) Intentos de aislamiento y caracterización del paladaciclo intermedio

Desafortunadamente, hasta la fecha, los intentos de formación y aislamiento del intermedio de *orto*-ciclopaladación del derivado de anilina **127** por reacción con cantidad estequiométrica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ han sido estériles, recuperándose en la mayoría de los casos el sustrato de partida inalterado (Esquema 3.56).



Esquema 3.56

A falta de una prueba tangible sobre el modo de coordinación del grupo activante 2-piridilsulfonilo al átomo de paladio, una explicación razonable de la excepcional flexibilidad

observada con respecto a la longitud del conector entre el anillo aromático y el grupo *N*-metil-*N*-(2-piridilsulfonilo) se ilustra en la Figura 3.5. Mientras que en el caso de la anilina es factible la formación de un paladaciclo de 7 eslabones (Intermedio **XXII**), en el caso de las series homólogas, la estabilización de los correspondientes intermedios de ciclopaladación podría implicar la coordinación al metal no sólo del nitrógeno piridínico sino también del nitrógeno amínico, formándose especies bicyclicas 5/5 (intermedio **XXIII**, derivados de bencilamina), 6/5 (intermedio **XXIV**, derivados de fenetilamina) o 7/5 (intermedio **XXV**, derivados de γ -arilamina). Este efecto estabilizante adicional no debería ser efectivo más allá de paladaciclos de 7 miembros, lo que está de acuerdo con los antecedentes bibliográficos y explicaría el hecho de que el derivado de *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil-4-fenilbutilamina no experimentara reacción de olefinación (cuyo paladaciclo sería de tipo 8/5).

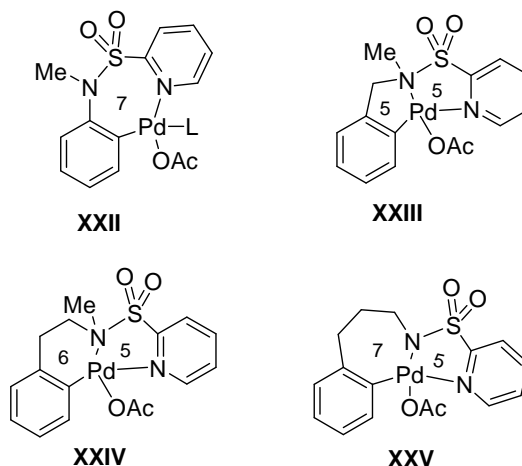


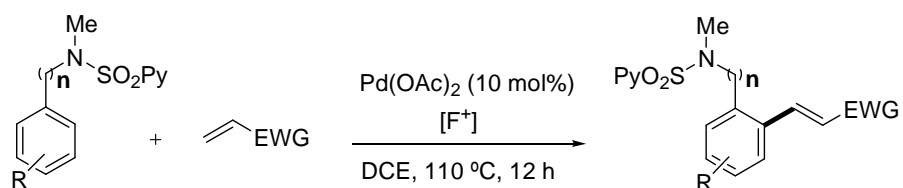
Figura 3.5

En la actualidad se están llevando a cabo cálculos computacionales, en colaboración con el Prof. Peter Fristrup (Technical University of Denmark) para estimar la viabilidad y estabilidad de los presentes paladaciclos intermedios **XXII-XXV**.

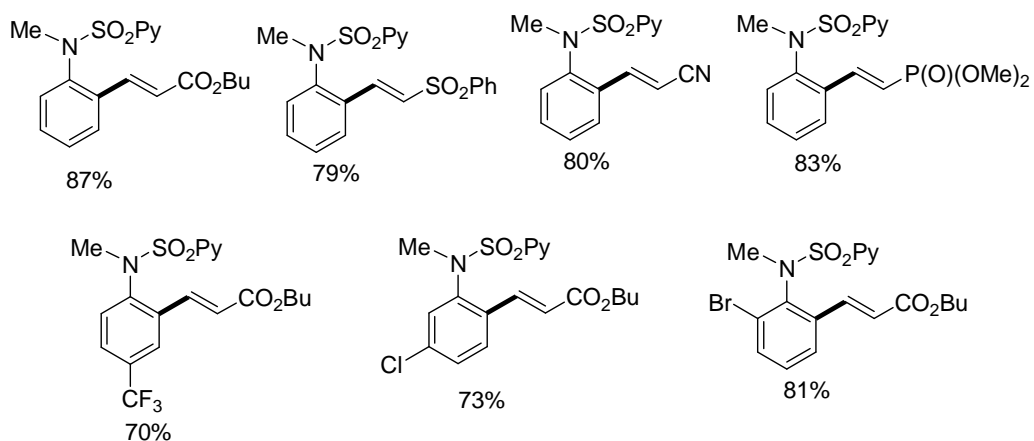
3.9 Conclusiones

1. El trabajo desarrollado en el presente capítulo ha permitido poner a punto el primer método eficaz de olefinación C–H catalizada por Pd^{II} de aminas aromáticas *N*-alquiladas. Uno de los aspectos más destacables de este sistema catalítico es su versatilidad estructural: no sólo derivados de anilina ($n = 0$), sino también de bencilamina ($n = 1$), fenetilamina ($n = 2$) y γ -propilamina ($n = 3$) son sustratos adecuados para esta transformación.

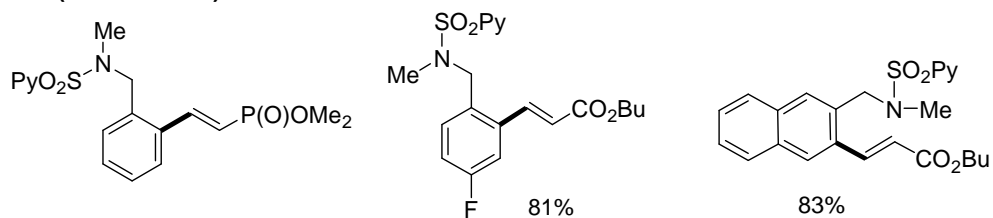
Esta flexibilidad estructural se une a una elevada tolerancia en cuanto a la sustitución en el alqueno y a la naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes en el derivado de amina, incluyendo sustratos especialmente difíciles de activar como los *orto*-sustituídos y los portadores de grupos fuertemente atractores de electrones. Los correspondientes productos de olefinación se obtienen con elevados rendimientos (típicamente superiores al 70%) y generalmente con completo regiocontrol.



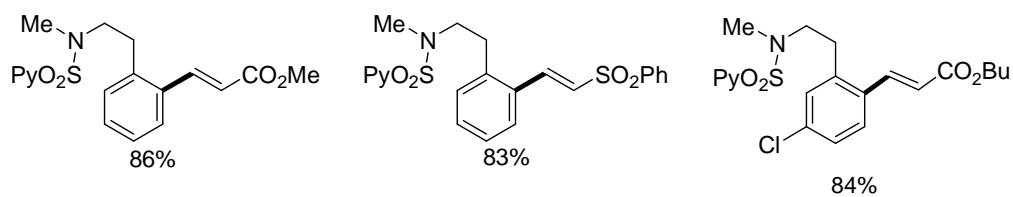
n= 0 (anilinas)



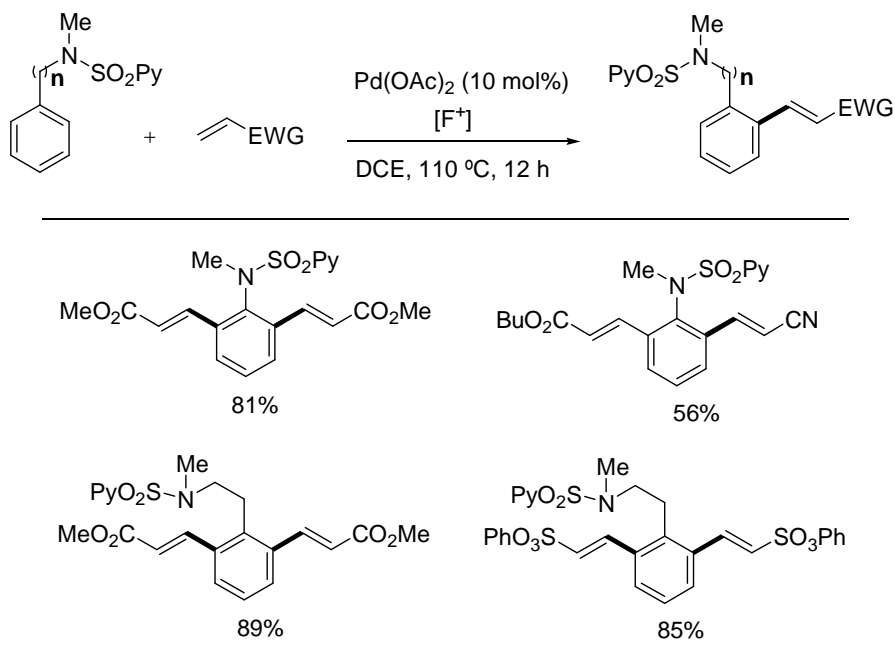
n= 1 (bencilaminas)



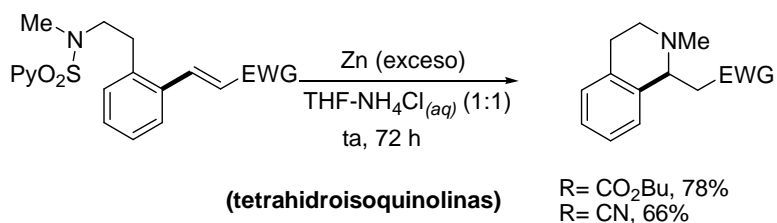
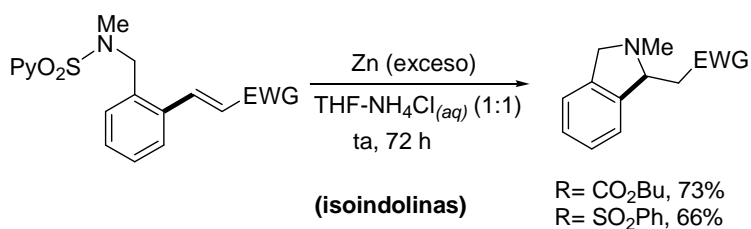
n= 2 (fenetilaminas)



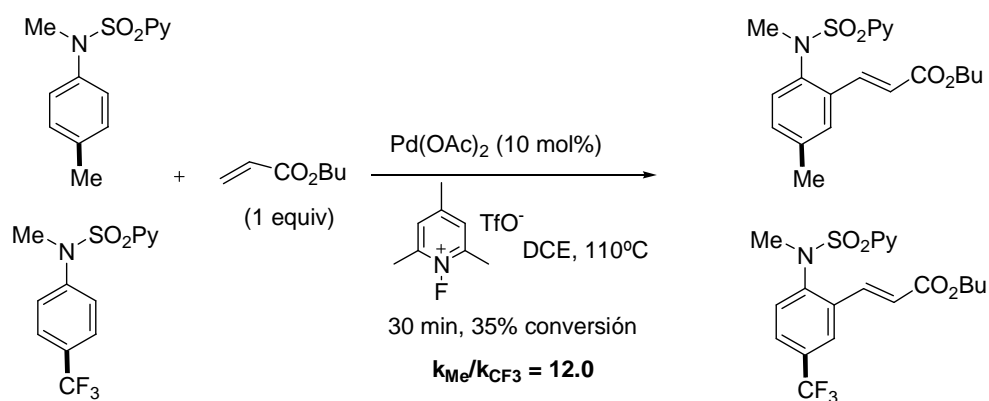
2. La elevada reactividad del sistema catalítico ha permitido resolver otra importante limitación de esta reacción: su aplicación a la obtención de los productos de doble *orto*-olefinación. Además de los productos de di-alquenilación simétricos, se ha logrado la doble olefinación secuencial con dos olefinas diferentes, permitiendo el acceso a productos ortogonalmente funcionalizados en las dos posiciones *orto*.



3. La fácil desprotección del grupo *N*-sulfonilo de los productos finales en condiciones reductoras muy suaves, compatibles con la presencia del alqueno conjugado, proporciona un acceso muy directo a compuestos nitrogenados altamente funcionalizados y de relevancia en química médica, tales como isoindolinas o tetrahydroquinolinas.



4. Estudios mecanísticos de reactividad comparada entre sustratos de distinta naturaleza electrónica y determinación del efecto cinético isotópico intramolecular sugieren que el mecanismo transcurre a través de una paladación electrófila dirigida por el grupo coordinante (2-piridil)sulfonilo.



CAPÍTULO 4:

ALQUENILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ARENOS

4.0 Alquenilación regioselectiva de arenos

4.1. Antecedentes

La introducción del presente capítulo se centra en los precedentes bibliográficos sobre la reacción intermolecular de olefinación C–H de sustratos aromáticos no heterocíclicos diferentes a los mencionados en el capítulo anterior, poniendo especial énfasis en la catálisis por paladio(II),¹²⁸ que domina esta transformación.^{129,130}

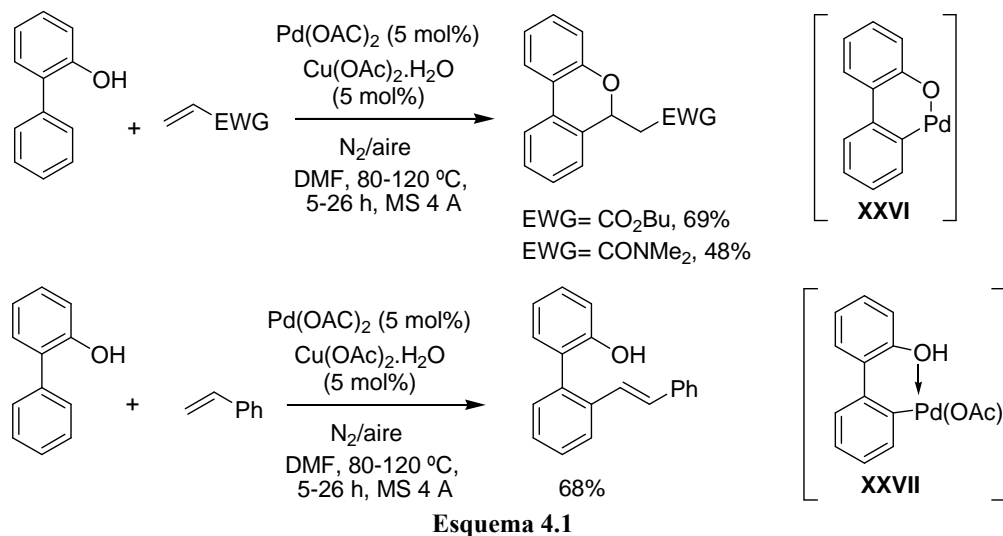
A finales de los años 90, Miura y col. describieron la alquenilación regioselectiva de sustratos aromáticos utilizando el *orto*-fenol como grupo director (Esquema 4.1).¹³¹ Así, la reacción de 2-fenilfenoles con alquenos de tipo acrilato, acrilamida o estireno utilizando catálisis de Pd(OAc)₂ (5 mol%) y Cu(OAc)₂ (5 mol%) bajo condiciones aeróbicas condujo a los correspondientes productos de *orto*-olefinación en el anillo aromático con rendimientos de moderados a buenos. Se ha propuesto que el sustituyente OH dirige por coordinación la paladación en dicha posición mediante la formación del oxapaladaciclo de 6 eslabones **XXVI**, o bien el complejo **XXVII**, cuya posterior reacción intermolecular con la olefina conduce al producto final. Cualquiera que sea el mecanismo, la naturaleza ácida del protón del grupo OH y la presencia de tamiz molecular resultaron factores cruciales para que la reacción tuviera lugar. Para el caso en el que el doble enlace de la olefina está sustituido por un grupo atractor de electrones (CO₂Me, CONHMe₂), tras la alquenilación tiene lugar *in situ* una reacción de tipo oxa-Michael intramolecular para dar lugar a derivados de 6*H*-dibenzo[*b,d*]piranos.

¹²⁸ Para una revisión bibliográfica muy reciente sobre la reacción de acoplamiento oxidativo directo entre arenos y olefinas, véase: J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170; y referencias allí citadas.

¹²⁹ Para ejemplos recientes sobre reacciones de olefinación C–H catalizadas por Rh, véase por ejemplo: a) N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7094. b) X. Li, M. Zhao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8530. c) F. W. Patureau, T. Besset, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1064. d) S. H. Kim, J. Yoon, S. Chang *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1474. e) A. S. Tsai, M. Brasse, R. G. Bergman, J. A. Ellman *Org. Lett.* **2011**, *13*, 540.

¹³⁰ Para ejemplos recientes sobre reacciones de olefinación C–H catalizadas por Ru, véase por ejemplo: a) K. Padala, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* ASAP.

¹³¹ M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1997**, 1103.

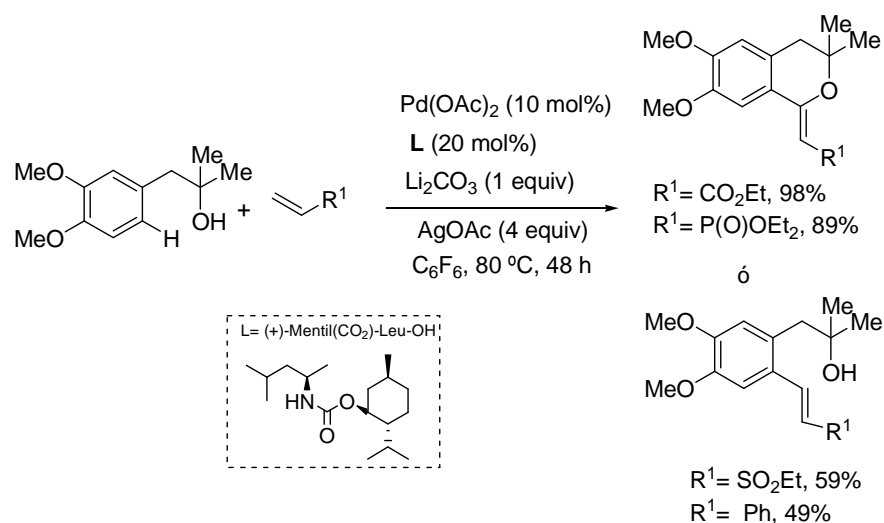


Esquema 4.1

El grupo de Yu ha demostrado recientemente que un grupo hidroxilo homobencílico puede resultar igualmente eficaz como director en la olefinación de arenos (Esquema 4.2).¹³² Una extensa búsqueda de condiciones de reacción permitió identificar el Li_2CO_3 (1 equiv), el C_6F_6 y el AgOAc (4 equiv) como base, disolvente y agente oxidante óptimos, respectivamente, mientras que el empleo de α -aminoácidos mono-*N*-protegidos como ligandos del paladio produjo una mejora muy significativa de la eficiencia del proceso. En estas condiciones se logró la olefinación directa de alcoholes β -fenílicos con rendimientos de moderados a buenos. Las olefinas deficientes de electrones sufren en la mayoría de los casos una reacción en cascada de olefinación/ciclación oxidativa para dar derivados de benzopirano (exceptuando el caso de una vinil sulfona), mientras que alquenos electrónicamente neutros conducen limpiamente a los productos no ciclados. Aunque el proceso se desarrolló inicialmente con alcoholes terciarios, se ha aplicado también a alcoholes primarios y secundarios con una eficacia ligeramente inferior debido a la formación de pequeñas cantidades de productos de oxidación.

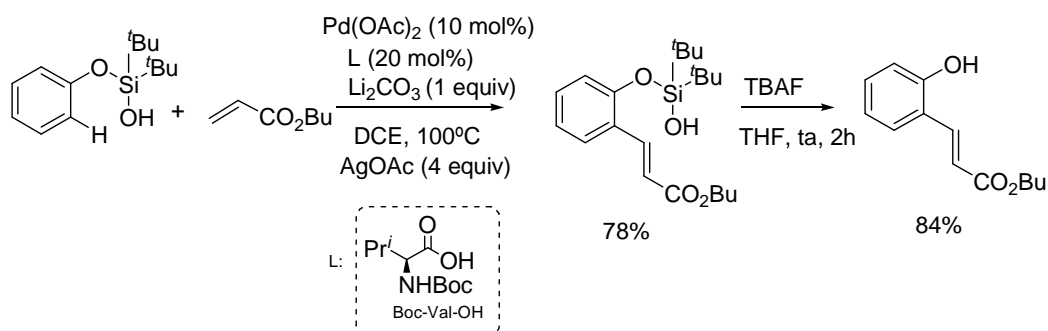
Los autores han señalado que desconocen si el grupo hidroxilo director se coordina al paladio como ligando neutro o como ligando aniónico durante la activación del enlace C–H. Por otra parte, la configuración *Z* del doble enlace del producto de ciclación oxidativa tras la olefinación inicial sugiere un mecanismo de *anti*-oxipaladación del alqueno, habida cuenta que la eliminación de HPdOAc tiene lugar generalmente mediante un proceso *syn*.

¹³² Y. Lu, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5916.



Esquema 4.2

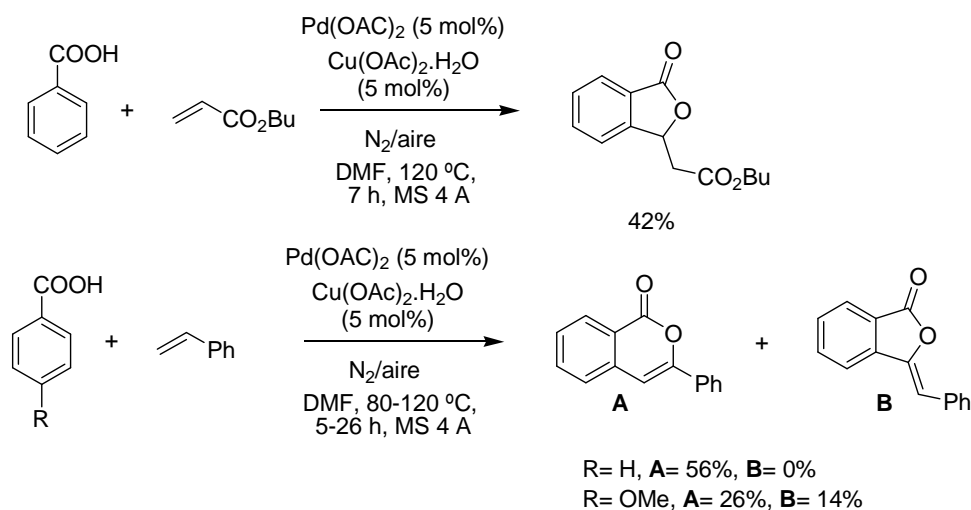
Muy recientemente, con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, el grupo de Gevorgyan ha descrito un procedimiento general de *orto*-alquenilación de fenoles catalizada por Pd^{II} empleando el grupo di-*tert*-butilsilanol como director en las mismas condiciones desarrolladas por el grupo de Yu (Esquema 4.3).¹³³ Una gran variedad de alquenos deficientes de electrones, así como estireno y sus derivados, evolucionaron eficazmente en esta reacción de acoplamiento, proporcionando los correspondientes productos de mono-alquenilación con buenos rendimientos. En general, los fenoles ricos en electrones proporcionaron los productos olefinados con rendimientos muy superiores en comparación con los sustratos pobres en electrones. La fácil desililación en condiciones suaves empleando TBAF (THF, temperatura ambiente) confiere un elevado valor sintético añadido a este grupo director.



Esquema 4.3

¹³³ C. Huang, B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12406.

Además de descubrir los grupos hidroxilo como directores en procesos de funcionalización C–H de arenos, el grupo de Miura fue también pionero en el empleo de un grupo carboxílico como controlador de *orto*-regioselectividad en la reacción de olefinación de derivados de ácido benzoico empleando su sistema catalítico Pd(OAc)₂ (5 mol%)/Cu(OAc)₂ (5 mol%)/aire (Esquema 4.4).^{134,135} Estas condiciones de reacción conducen a ftaluros cuando se emplea acrilato de butilo como alqueno (mediante reacción en cascada *orto*-olefinación/adición oxa-Michael), mientras que el uso de estireno da lugar a la formación de isocumarinas y/o bencilidenftaluros mediante procesos en cascada de *orto*-olefinación/reacción tipo Wacker.



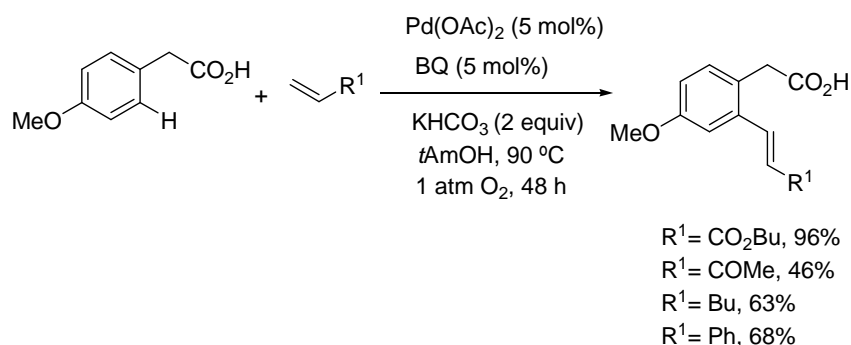
Esquema 4.4

Como una elegante extensión de este trabajo, en 2009 Yu y col. publicaron la olefinación directa de ácidos fenilacéticos y ácidos 3-fenilpropiónicos (Esquema 4.5).¹³⁶ Las reacciones catalizadas por Pd(OAc)₂ (5 mol%) se llevaron a cabo en condiciones básicas (KHCO₃, 2 equivalentes), a 85 °C en alcohol *terc*-amílico, empleando O₂ (1 bar) en combinación con cantidades catalíticas de 1,4-benzoquinona (5 mol%) para regenerar las especies activas de Pd^{II}. Una gran variedad de alquenos, incluyendo acrilatos, enonas o derivados de estireno participan eficazmente en esta reacción.

¹³⁴ M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5211.

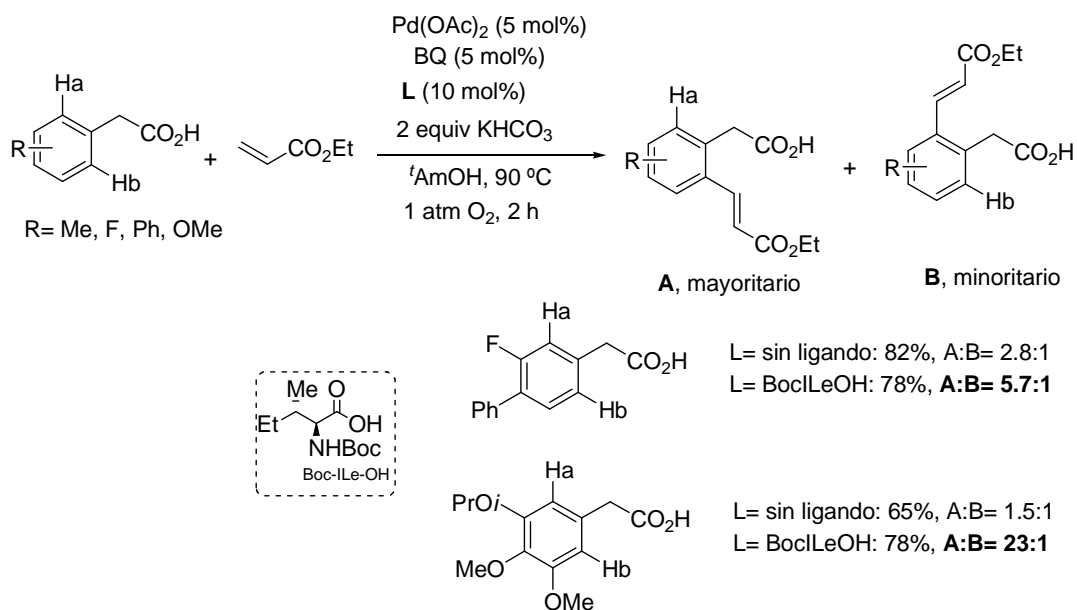
¹³⁵ Estos mismos autores (Sato, Miura y col.) también han utilizado el grupo carboxílico como grupo auxiliar para la olefinación arílica catalizada por complejos de Rh: a) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1407. b) S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5776.

¹³⁶ D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, 327, 315.



Esquema 4.5

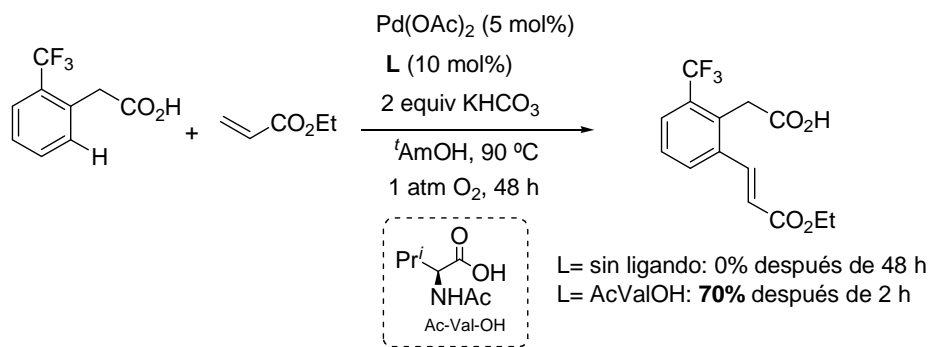
Para aquellas reacciones que resultaron escasamente regioselectivas se introdujo una modificación de las propiedades estéricas del centro metálico mediante el empleo de α -aminoácidos mono-*N*-protegidos, logrando así incrementar los niveles de regiocontrol hasta valores sintéticamente útiles (Esquema 4.6).



Esquema 4.6

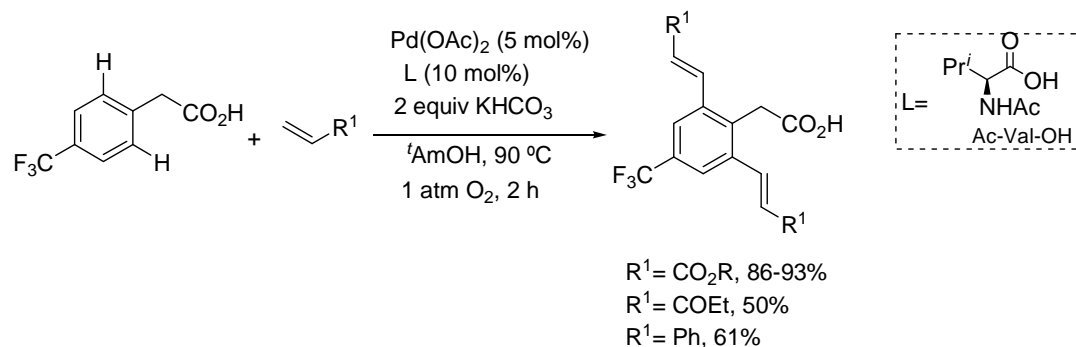
Esta regioselectividad controlada por un ligando externo se vio acompañada generalmente de un aumento en el rendimiento del proceso, lo que resultó muy útil en la reacción con sustratos *orto*-sustituidos y con grupos fuertemente atractores de electrones, bien conocidos por su escasa reactividad en procesos de olefinación C–H (Esquema 4.7). Igualmente, esta

estrategia se ha aplicado a la reacción de acoplamiento con alquenos lineales especialmente poco reactivos como el 1-hexeno.



Esquema 4.7

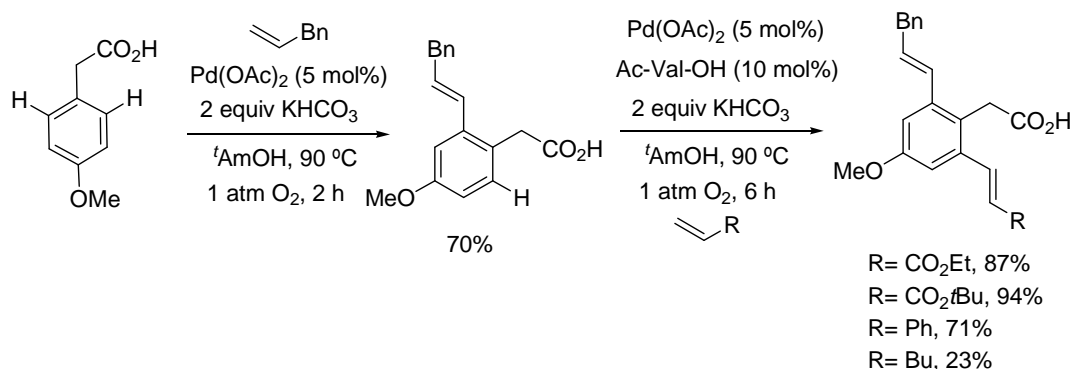
La superior reactividad mostrada por el sistema catalítico en presencia de un ligando externo se ha explotado también para lograr procesos de doble *orto*-olefinación de sistemas aromáticos. De hecho, el grupo de Yu ha descrito un método muy robusto para la diolefinación en posiciones C2 y C6 de ácidos fenilacéticos y ácidos hidrocinámicos (Esquema 4.8).¹³⁷



Esquema 4.8

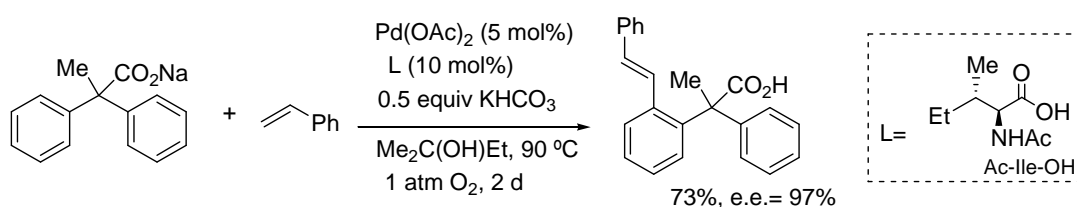
Asimismo, se han logrado obtener productos de doble alquenilación no simétricos tras dos reacciones consecutivas de alquenilación con dos olefinas diferentes, si bien el rendimiento de la segunda olefinación varía en gran medida en función de la naturaleza del alqueno utilizado (Esquema 4.9).

¹³⁷ K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 6169.



Esquema 4.9

En un ejemplo muy elegante de desimetrización catalítica asimétrica, este proceso se ha aplicado en la olefinación enantioselectiva de ácidos difenilacéticos proquirales (Esquema 4.10).¹³⁸

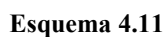


Esquema 4.10

Por último, este mismo año se ha descrito la aplicación de esta metodología a la síntesis total del producto natural estructuralmente complejo ácido (+)-litospérmico, constituyendo la etapa clave del proceso, la reacción de olefinación del ácido carboxílico **XXVIII** con la enona funcionalizada **XXIX** (Esquema 4.11).¹³⁹

¹³⁸ B.-F. Shi, Y.-H. Zhang, J. K. Lam, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460.

¹³⁹ D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767.



Como reflejan los precedentes bibliográficos comentados anteriormente, la olefinación directa de arenos ha avanzado de un modo muy espectacular en los últimos años debido fundamentalmente, al desarrollo de métodos basados en grupos directores químicamente versátiles, que confieren reactividad y regiocontrol al proceso estabilizando por coordinación el intermedio de carbopaladación de un enlace C–H de la posición *orto*. Sin embargo, la mayoría de estos grupos directores no son fácilmente eliminables, lo que hace que las aplicaciones sintéticas dependan de la presencia de dicho grupo y su reactividad intrínseca. Desde este punto de vista, el desarrollo de grupos directores que conlleven una fácil introducción y eliminación del sustrato aromático, además de un control eficaz de la reactividad y regioselectividad, presenta un enorme interés. Más interesante aún sería si el grupo director no sólo pudiera eliminarse fácilmente sino que permitiera una fácil transformación en otros grupos funcionales, convirtiéndose así en una nueva fuente de diversidad funcional en el producto final.¹⁴⁰ En este sentido, grupos directores basados en

170

compuestos de azufre serían ideales para lograr este acometido, dada la gran versatilidad sintética. De hecho, sulfonas o sulfóxidos se han utilizado por sus propiedades *orto*-directoras en reacciones de *orto*-metalación empleando cantidades estequiométricas de metal,¹⁴¹ fundamentalmente debido a su fácil eliminación.¹⁴² Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos, no se ha descrito ningún procedimiento catalítico de funcionalización C–H aromática basado en el empleo de grupos directores auxiliares de tipo tioles, sulfuros, sulfóxidos o sulfonas.¹⁴³

Por otra parte, los compuestos organosulfurados juegan un papel muy importante en los sistemas biológicos, además de constituir intermediarios muy valiosos en síntesis orgánica. Por ejemplo, los ariltioles son muy utilizados como material de partida en la síntesis de compuestos bioactivos y productos naturales que contienen átomos de azufre. Además, estos derivados han encontrado múltiples usos como reactivos, ligandos¹⁴⁴ o catalizadores quirales,¹⁴⁵ lo que puede dar aún mayor interés a los productos obtenidos.

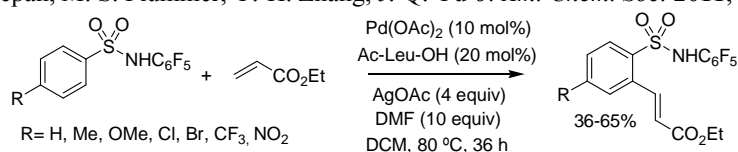
Por todo lo expuesto anteriormente, nos planteamos como último objetivo de esta tesis diseñar un sistema catalítico para la olefinación regioselectiva de compuestos aromáticos

Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8729; c) N. Chernyak, A. S. Dudnik, C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8270.

¹⁴¹ a) Uso de sulfonas como grupos *ortodirectores*: M. Twao, T. Iihama, K. K. Mahalanabis, H. Perrier, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 24. b) Sulfóxidos como grupos directores: b) C. Quesnelle, T. Iihama, T. Aubert, H. Terrier, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2625.

¹⁴² a) J. Clayden, D. Mićjans, L. H. Youssef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5266. (b) Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. G. Ruano, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914. c) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Shibata, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1337.

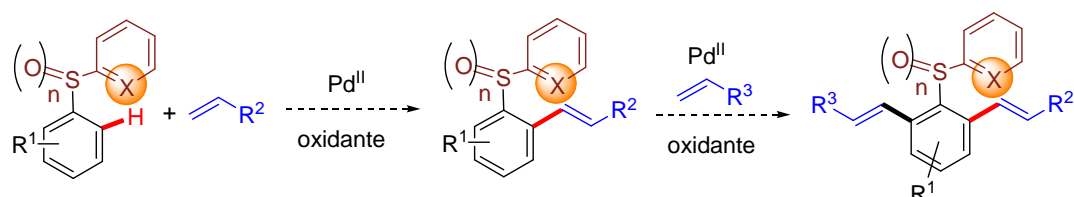
¹⁴³ Recientemente, con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, el grupo de Yu ha desarrollado un procedimiento de *orto*-olefinación C–H de arenos utilizando sulfonamidas como grupo director: Recientemente, con posterioridad a la publicación de nuestros resultados, el grupo de Yu ha desarrollado una metodología de *orto*-alquienilación de bencil y fenilsulfonamidas: H.-X. Dai, A. F. Stepan, M. S. Plummer, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222.



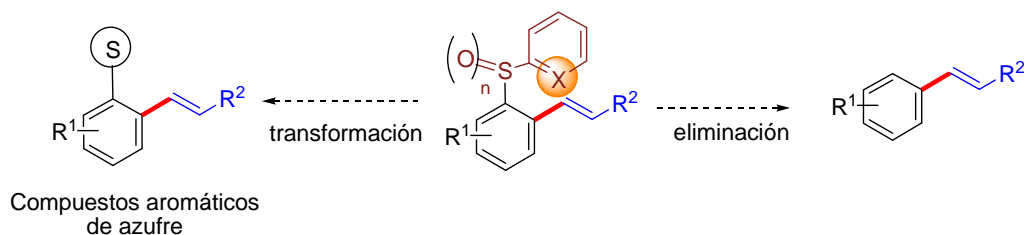
¹⁴⁴ Reviews recientes de la utilización de ligandos de azufre en síntesis y en catálisis asimétrica: a) M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133. b) K. Hiroi, T. Sone, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 305.

¹⁴⁵ Para una revisión bibliográfica sobre tioéteres quirales en catálisis asimétrica: R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2207.

empleando un grupo director basado en una función de azufre (sulfuro, sulfóxido o sulfona) portadora de un grupo heteroaromático potencialmente coordinante. Se buscaría la máxima reactividad del sistema, con el propósito de lograr la funcionalización de los sustratos menos reactivos como los derivados aromáticos sustituidos con grupos fuertemente atractores de electrones o bien *orto*-sustituidos. Asimismo, se estudiará la posibilidad de instalar dos olefinas diferentes en las dos posiciones *orto* del sistema aromático mediante un proceso de doble alquienilación secuencial.



Además de la eliminación del grupo director, esta nueva metodología debería beneficiarse de la gran versatilidad química de las funciones de azufre, funcionando dicho grupo no sólo como un controlador temporal de la reactividad y regioselectividad de la reacción de *orto*-olefinación, sino que además permitiría introducir diversidad funcional en el producto final.



4.3 Reacción de *orto*-olefinación de compuestos aromáticos de azufre

Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos anteriormente en la reacción de olefinación C–H de arenos y heteroarenos empleando el grupo director *N*-(2-piridil)sulfonilo, decidimos mantener la unidad coordinante 2-piridilo unida a una función de azufre como grupo director fácilmente eliminable. Por otra parte, dado que la naturaleza electrónica del sustrato ejerce una influencia muy importante en su reactividad, nos planteamos iniciar este proyecto estudiando el comportamiento de los sustratos **298-300** (Figura 4.1), que únicamente se diferencian entre sí en el estado de oxidación del átomo de azufre que actúa de puente entre el anillo aromático que se desea funcionalizar y el grupo potencialmente coordinante 2-piridilo: tioéter (**298**), sulfóxido (**299**) o sulfona (**300**). Este diferente grado de oxidación se traduce en una distinta activación electrónica del anillo bencénico, siendo el

sustrato **298** el derivado más rico en electrones y el compuesto **300** el más pobre electrónicamente.

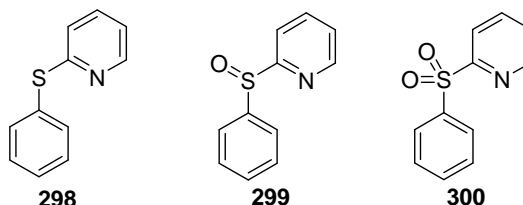
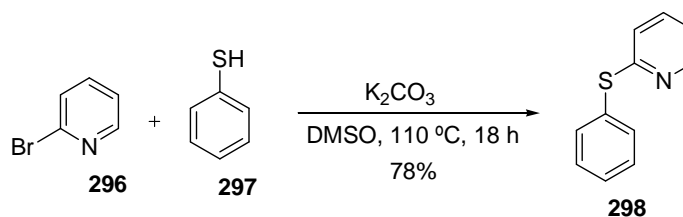


Figura 4.1

a) Síntesis de los sustratos de partida

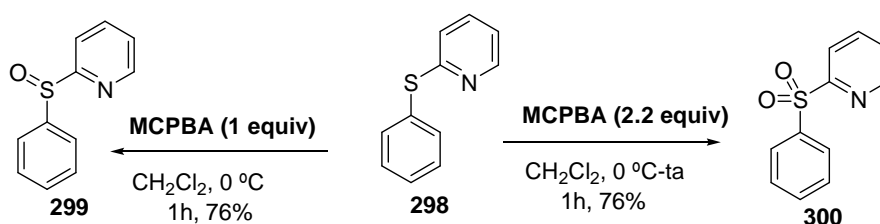
La síntesis de la 2-(feniltio)piridina **298** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía, consistente en la reacción de 2-bromopiridina (**296**) con 2-tiofenol (**297**) en presencia de K_2CO_3 a reflujo de DMSO (Esquema 4.12).¹⁴⁶ El producto **298** se aisló como un aceite amarillo con buen rendimiento (78 %) tras 18 horas de reacción.



Esquema 4.12

La 2-(feniltio)piridina (**298**) sirvió de intermediario clave para la preparación de los otros dos derivados **299** y **300** mediante simple oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA). Así, la reacción de **298** con 1 equivalente de MCPBA en DCM a 0 °C durante 1 hora condujo limpiamente a la formación del correspondiente sulfóxido **299**, que se aisló como un sólido blanco estable con un 76% de rendimiento (Esquema 4.13). El empleo de 2.2 equivalentes de MCPBA en la oxidación del compuesto **298** y dejando subir la temperatura de la reacción desde 0 °C hasta temperatura ambiente permitió obtener la sulfona **300** con completa selectividad, aislándose como un sólido blanco estable con un 76% de rendimiento (Esquema 4.13).

¹⁴⁶ M. E. Kopach, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2007**, *11*, 913.



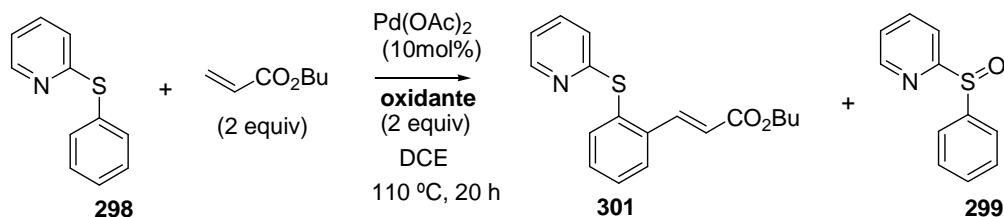
Esquema 4.13

b) Estudios de optimización de las condiciones de reacción

Una vez sintetizados los sustratos de partida **298-300**, decidimos comenzar el estudio de la reacción de olefinación con el compuesto más rico en electrones **298**, sometiénolo a la reacción con acrilato de *n*-butilo en DCE como disolvente a 110 °C en presencia de una batería de oxidantes (2 equiv) habitualmente utilizados en procesos de funcionalización C–H. Para comparar de un modo eficaz la influencia de dicho agente oxidante en la reactividad todas las reacciones se detuvieron tras 20 horas. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 4.1.

El empleo de las condiciones optimizadas para la olefinación de anilinas y otras aminas aromáticas (véase capítulo anterior), donde el oxidante triflato de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio ($[\text{F}^+]$) resultó clave, condujo al sulfóxido **299** como único producto de reacción con una conversión baja (38%, entrada 1). Un resultado muy similar se observó al emplear bis(acetoxi)iodobenceno [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$], siendo la oxidación del tioéter **298** al sulfóxido **299** (24%) la única reacción detectada por RMN (entrada 2). La reacción secundaria de oxidación de tioéter a sulfóxido pudo suprimirse empleando oxidantes más suaves como el acetato de cobre(II) o el sulfato de cerio(IV), aunque éstos proporcionaron sólo trazas del producto de olefinación deseado **301** (5-7% conversión, entradas 3 y 4). Otros oxidantes como la 1,4-benzoquinona (BQ), el oxono o el acetato de plata no dieron reacción alguna, recuperándose el material de partida inalterado (entradas 5-7).

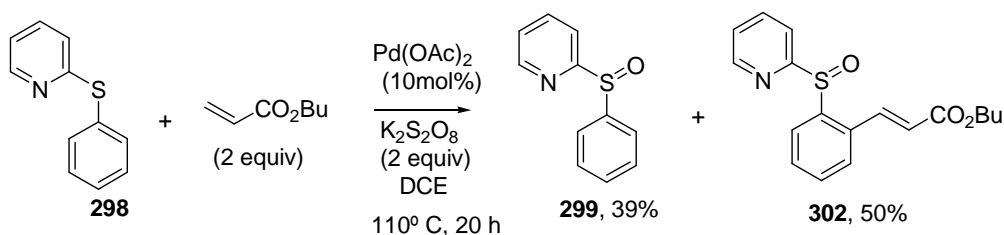
Tabla 4.1: Barrido de oxidantes en la reacción de 3 con acrilato de butilo



Entrada	Oxidante	301 (%) ^a	299 (%) ^a
1	[F ⁺]	<2%	38%
2	PhI(OAc) ₂	<2%	24%
3	Cu(OAc) ₂	7%	---
4	Ce(SO ₄) ₂	5%	---
5	BQ	---	---
6	Oxono	---	---
7	AgOAc	---	---

^a Conversión, determinada por ¹H-RMN en el crudo de reacción

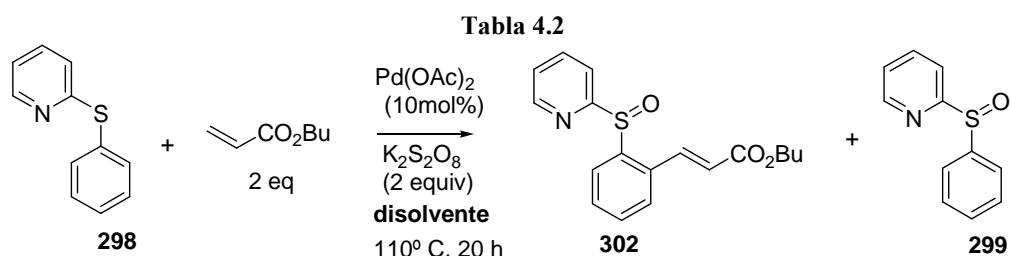
En cambio, cuando se utilizó como oxidante K₂S₂O₈, se observó la completa desaparición de la 2-feniltiopiridina de partida **298** y la formación mayoritaria del sulfóxido *orto*-olefinado **302** (58% conversión), acompañado del sulfóxido **299** (42% de conversión, Esquema 4.14). La caracterización del producto **302** se llevó a cabo fácilmente por RMN y espectrometría de masas tras una sencilla separación cromatográfica de ambos productos, aislándose el sulfinil-acrilato **302** y la 2-fenilsulfonyl piridina **299** con un rendimiento del 50% y 39%, respectivamente.



Esquema 4.14

Habiendo identificado el K₂S₂O₈ como el oxidante más efectivo, el siguiente paso fue analizar la influencia de la naturaleza del disolvente en los dos procesos competitivos de oxidación del azufre y reacción de alquenilación. Como se desprende de la Tabla 4.2, el

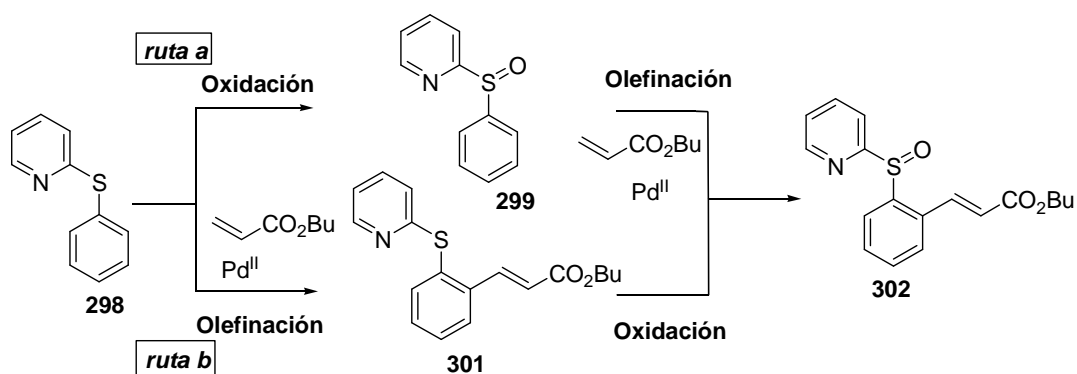
empleo de DCE resultó crítico para la reacción de olefinación. Así, apenas se observó evolución en disolventes apolares no coordinantes como el tolueno, detectándose una pequeña cantidad del sulfóxido **299** (30% conversión) como único producto en el crudo de reacción (entrada 1). En presencia de éteres como el 1,4-dioxano o DME se obtuvo el sulfóxido **299** con conversión completa, no apreciándose la formación de producto de *orto*-olefinación (entradas 2 y 3). Disolventes polares y apróticos como la DMF o el DMSO también condujeron a la formación mayoritaria del sulfóxido **299** con conversiones en este caso incompletas (entradas 4 y 5), mientras que en ácido acético se obtuvo una mezcla muy compleja de productos (entrada 6). Aparte de la reacción en DCE, tan solo se observó la formación de una cantidad significativa del producto de olefinación **302** cuando se utilizó DCM, aunque éste se obtuvo como producto minoritario (25%) frente al sulfóxido **299** (75%, entrada 8).



Entrada	Disolvente	302 (%) ^a	299 (%) ^a
1	Tolueno	---	30
2	1,4-Dioxano	---	100
3	1,2-DME	---	100
4	DMF	4	55
5	DMSO	---	39
6	AcOH	descomp	
7	DCM	25	75

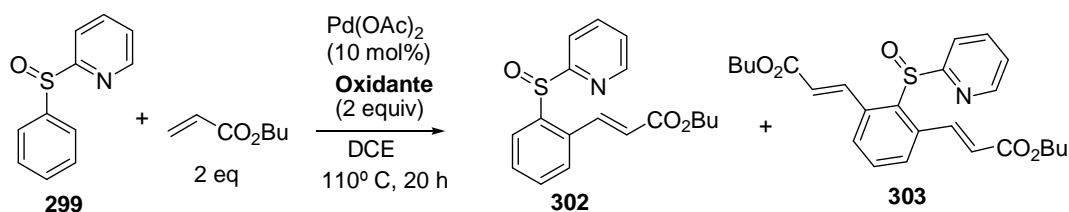
^a Conversión, determinada por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

Los resultados anteriores (Tablas 4.1 y 4.2) indicaban que la reacción de *orto*-olefinación no era del todo compatible con una función tioéter, fácilmente oxidable. Por otra parte, el sulfóxido alquenilado **302** podría proceder de la alquenilación del producto oxidado **302** (ruta a, Esquema 4.15) o bien podría ser el resultado de la oxidación del azufre del producto de olefinación del tioéter de partida **301** (ruta b, Esquema 4.15).



Esquema 4.15

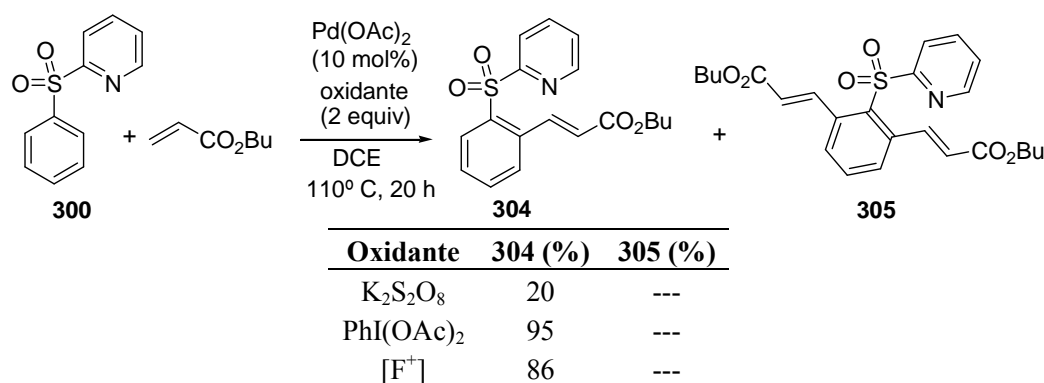
Para evaluar la primera de las dos hipótesis y examinar la reactividad del (2-piridil)sulfóxido **299**, se hizo reaccionar dicho compuesto **299** con acrilato de *n*-butilo a 110 °C en presencia de varios oxidantes. Los resultados de este breve estudio (Esquema 4.16) demostraron claramente que el sulfóxido **299** era un sustrato mucho más adecuado que el tioéter **298** en la reacción de olefinación. En concreto, la reacción en presencia de 2 equivalentes de $K_2S_2O_8$ proporcionó con conversión completa y excelente selectividad del producto de mono-olefinación **302**, detectándose tan sólo trazas del producto de di-olefinación **303**, lo que permitió aislar el producto **302** con un rendimiento del 79% tras purificación cromatográfica. Por otra parte, los oxidantes triflato de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio ($[F^+]$) y $PhI(OAc)_2$, que resultaron totalmente ineficaces en la olefinación del tioéter **298**, resultaron ser incluso más reactivos que el $K_2S_2O_8$, conduciendo a mezclas de los productos de mono- y di-olefinación **302** y **303** en relación 70:30 y 70:25, respectivamente, bajo idénticas condiciones de reacción. Es importante destacar que en ninguno de los casos estudiados se observaron productos de oxidación de sulfóxido a sulfona, poniendo de relieve la superior estabilidad de la función sulfóxido en las condiciones oxidantes empleadas.



Oxidante	302 (%)	303 (%)
$K_2S_2O_8$	95	< 5
$PhI(OAc)_2$	70	30
$[F^+]$	75	25

Esquema 4.16

Para completar el estudio de la influencia del estado de oxidación del átomo de azufre en la reactividad, se sometió la 2-piridilsulfona **300** a la reacción de olefinación con acrilato de *n*-butilo con los mismos tres oxidantes (Esquema 4.17). No fue una sorpresa comprobar la menor reactividad de la sulfona **300** en comparación con el sulfóxido **299**, muy probablemente como consecuencia del mayor carácter atractor de electrones del grupo sulfonilo. Así, se observó la formación del producto de mono-olefinación **304** con una conversión muy baja (20%) en presencia del oxidante $K_2S_2O_8$. Sin embargo, este problema de reactividad se solucionó empleando los oxidantes más reactivos $[F^+]$ y $PhI(OAc)_2$, que proporcionaron con elevadas conversiones (86% y 95%, respectivamente) el producto de mono-olefinación **304** sin que se detectara en ningún caso el producto de di-olefinación **305** en el crudo de reacción.



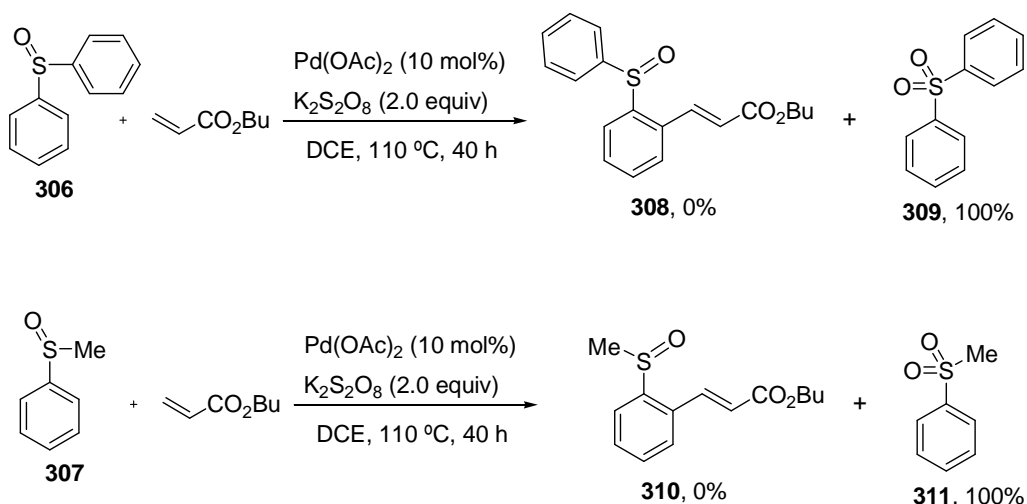
Esquema 4.17

A pesar de que habíamos encontrado un método eficaz y selectivo para la mono-olefinación del anillo bencénico de la fenil 2-piridil sulfona **300**, elegimos el grupo 2-piridilsulfóxido como grupo director óptimo dada su mayor reactividad, mayor versatilidad para su conversión en otras funciones de azufre y menor coste del oxidante ($K_2S_2O_8$).

Estos estudios iniciales de optimización nos han permitido identificar como condiciones más eficaces para la mono-alquienilación del sulfóxido **299** la combinación de $Pd(OAc)_2$ (10 mol%) con 2 equivalentes de $K_2S_2O_8$ en DCE a 110 °C. El descubrimiento de la mayor reactividad de los oxidantes $PhI(OAc)_2$ y $[F^+]$, que en el caso del sustrato **299** proporcionan parte del producto de doble olefinación **303**, podría resultar de gran utilidad en la reacción con sustratos aromáticos u olefinas menos reactivos.

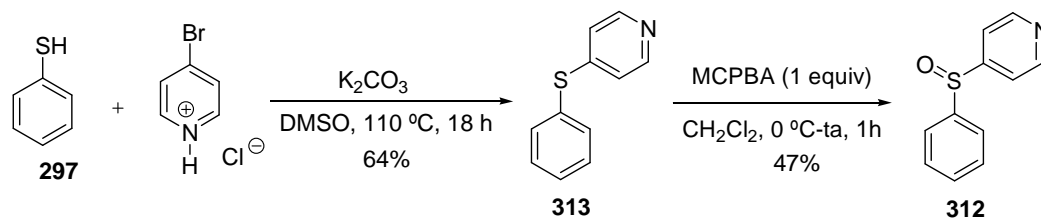
c) Importancia de la naturaleza del grupo 2-piridilo coordinante

Una vez identificado un grupo director y optimizadas las condiciones de reacción, decidimos comprobar hasta que punto la presencia del grupo 2-piridilo resultaba determinante para alcanzar los elevados niveles de reactividad y regiocontrol observados. Para ello se evaluaron en las condiciones optimizadas el difenil sulfóxido **306** (en el que el anillo de 2-piridilo se ha reemplazado por un fenilo) y el metilfenil sulfóxido **307**, que contiene un sustituyente metilo en lugar de la unidad 2-piridina. Ambos sustratos son comercialmente asequibles. Como se muestra en el Esquema 4.18, ninguno de los dos sulfóxidos proporcionó ni tan siquiera trazas de los correspondientes productos de *orto*-alquenilación, detectándose únicamente la formación cuantitativa del producto de oxidación a sulfona (productos **309** y **310**).

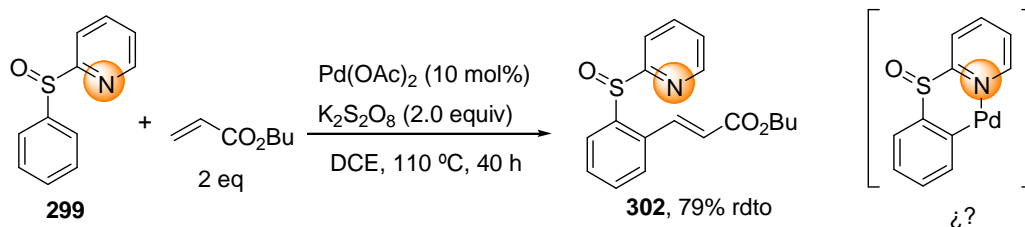
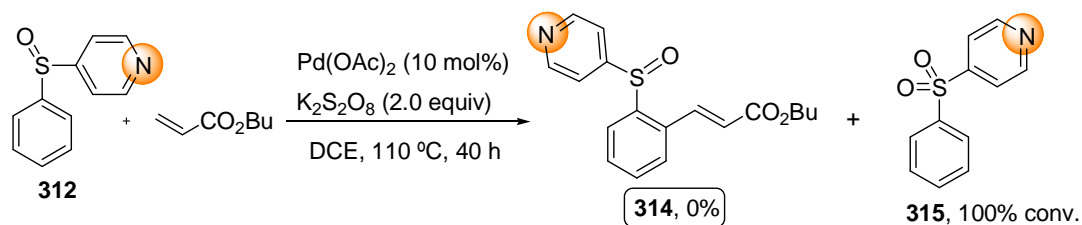


Esquema 4.18

Para confirmar la necesidad de utilizar el grupo coordinante 2-piridilo, preparamos el sustrato isomérico fenil 4-piridil sulfóxido **312**, electrónicamente similar a **299**, pero incapaz de producir una estabilización del intermedio de ciclopaladación en la posición *orto* mediante coordinación directa del nitrógeno piridínico con el átomo de paladio. La síntesis de este sustrato **312** se llevó a cabo fácilmente siguiendo la secuencia de dos etapas mostrada en el Esquema 4.19. La reacción del hidrocloreuro de 4-bromopiridina con tiofenol en medio básico condujo con buen rendimiento (64%) a la 4-feniltiopiridina **313**, cuya oxidación con MCPBA en las condiciones habituales proporcionó el sulfóxido deseado con un rendimiento modesto (47%), probablemente debido a la oxidación competitiva del nitrógeno piridínico.



En concordancia con nuestra hipótesis sobre la estabilización del complejo intermedio de *orto*-ciclopaladación por parte del grupo 2-piridilsulfinilo (sustrato **299**), cuando se sometió el sulfoxido **312** a las condiciones de reacción con acrilato de *n*-butilo en las condiciones optimizadas de reacción se obtuvo un resultado negativo idéntico al obtenido previamente con los sulfoxidos **306** y **307**, observándose como único producto la formación de la sulfona (Esquema 4.20).



Esquema 4.20

4.4 Alcance estructural de la reacción de olefinación de aril 2-piridil sulfóxidos

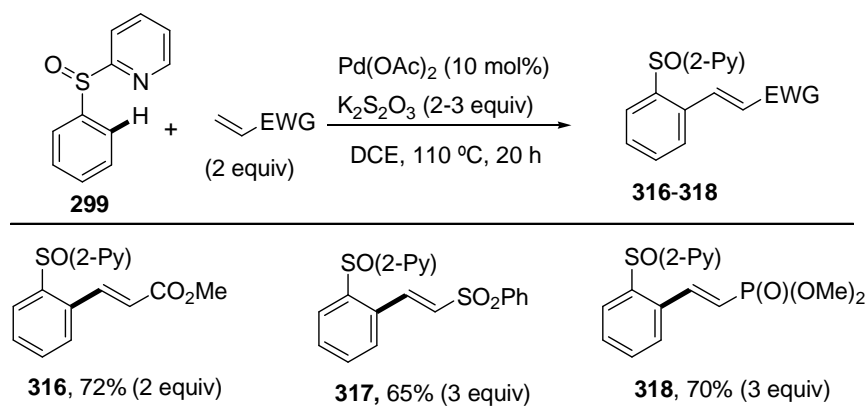
Una vez optimizadas las condiciones de reacción y confirmado el grupo director óptimo, decidimos examinar el alcance estructural con respecto al alqueno y al componente aromático.

4.4.1 Sustitución en el alqueno

Para evaluar la tolerancia estructural con respecto a la sustitución en el alqueno se eligió el sulfóxido **299** como sustrato modelo y se sometió a la reacción con una variedad de alquenos con diferente sustitución y naturaleza electrónica. Los resultados obtenidos se desglosan a continuación, agrupándolos según el tipo de grupo funcional unido a la olefina.

a) Olefinas monosustituidas con grupos atractores de electrones: Método A

Como puede observarse en el Esquema 4.21, además del acrilato de *n*-butilo, otros alquenos con naturaleza aceptor de Michael como el acrilato de metilo (producto **316**, 72% rendimiento), la fenil vinyl sulfona (producto **317**, 65%) y el vinilfosfonato de dimetilo (producto **318**, 70%) reaccionaron limpiamente con el sustrato **299** dando lugar a los correspondientes productos de mono-alquenilación con completa regioselectividad y estereoselectividad *E*. La vinilsulfona y el vinilfosfonato mostraron una reactividad inferior al acrilato, haciendo necesario el empleo de 3 equivalentes de oxidante para alcanzar conversiones completas. Desafortunadamente, otros alquenos aceptores de Michael como el acrilonitrilo, la *N,N*-dimetil acrilamida o el fenil vinyl sulfonato resultaron inertes en estas condiciones de reacción, incluso reemplazando el oxidante $K_2S_2O_8$ por los más reactivos $PhI(OAc)_2$ o $[F^+]$.

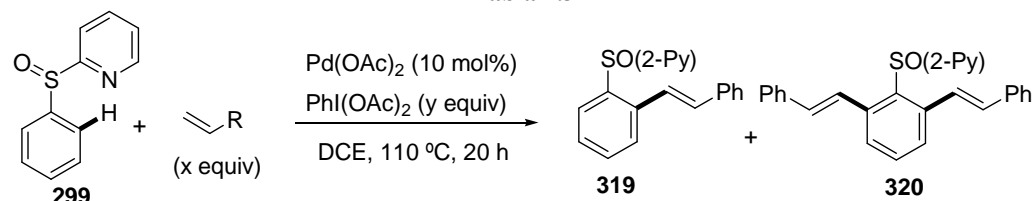


Esquema 4.21

b) Derivados de estireno: Método B

La reacción del sulfóxido **299** con una olefina menos activada como el estireno en presencia de $K_2S_2O_8$ como oxidante resultó ineficaz, observándose una conversión inferior al 10% en la formación del producto de alquenilación deseado **319**. Afortunadamente, esta escasa reactividad se consiguió incrementar hasta niveles aceptables desde un punto de vista sintético empleando el oxidante más reactivo $PhI(OAc)_2$, aunque la formación competitiva del producto de di-olefinación **320** hizo necesario realizar un pequeño ajuste de las cantidades relativas de estireno y oxidante presentes en el medio de reacción. Así, como se observa en la Tabla 4.3 la combinación de 1.5 equivalentes de estireno y 2 equivalentes de $PhI(OAc)_2$ condujo a una conversión muy pobre en el producto de mono-olefinación deseado **319** (25%), que se obtuvo acompañado de trazas de producto de doble olefinación **320** (entrada 1). La reactividad mejoró sensiblemente al incrementarse la cantidad de estireno a 2 equivalentes (50% conversión), sin provocar aumento aparente en la formación del producto diolefinado (entrada 2). El uso de 3 equivalentes de estireno, manteniendo la cantidad de $PhI(OAc)_2$ en 2 equivalentes, permitió que la reacción se completara, aunque se observó una cantidad apreciable del producto de di-olefinación en la mezcla (**319/320** = 75:25). En estas condiciones el producto deseado **319** se aisló con un rendimiento moderado (48%, entrada 3). Finalmente, la reacción de di-olefinación logró minimizarse reduciendo la cantidad de oxidante a 1.5 equivalentes y manteniendo los tres equivalentes de estireno presentes en la mezcla (**319/320** = 92:8), lo que permitió aislar el producto deseado **319** con un 63% de rendimiento (entrada 4).

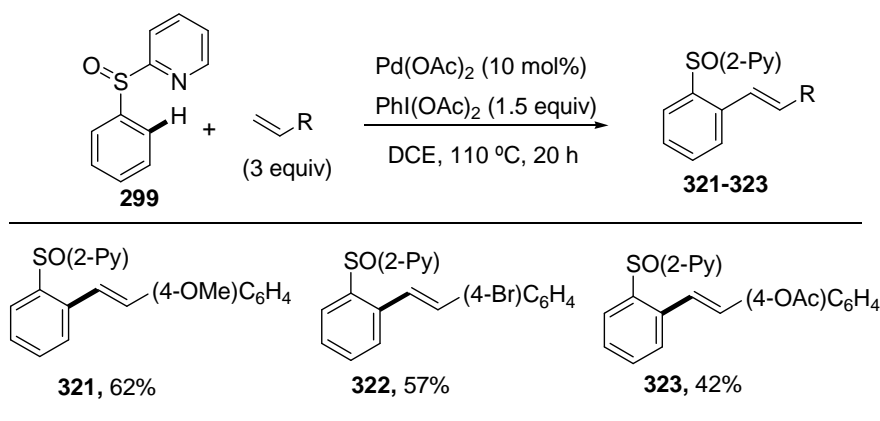
Tabla 4.3



Entrada	Estireno (x equiv)	$PhI(OAc)_2$ (y equiv)	Conversión ^a		
			299 (%)	319 (%)	320 (%)
1	1.5	2	70	25	5
2	2	2	50	45	5
3	3	2	0	75 (48)	25
4	3	1.5	0	92 (63)	8

^a Conversión, determinada por 1H RMN en el crudo de reacción. Entre paréntesis, rendimiento tras cromatografía en columna.

En estas condiciones de reacción se llevó a cabo la reacción de olefinación del sustrato modelo **299** con estirenos sustituidos en el anillo aromático. Con independencia de la naturaleza electrónica, el producto de monoalquenilación se obtuvo con rendimientos aceptables (42%-62%, Esquema 4.22) aunque son ligeramente inferiores a los obtenidos con los alquenos más electrófilos empleados en el apartado anterior (Esquema 4.21). Un aspecto importante relativo al aislamiento de los compuestos **321-323** es la dificultad que entraña la separación eficaz mediante cromatografía en columna de los productos de mono- y di-olefinación, siendo esta la razón principal de que los rendimientos una vez aislados no se correspondan con las elevadas conversiones y selectividades observadas.



Por el contrario, alquenos menos reactivos como el 1-octeno o el *tert*-butileno no generaron ni tan siquiera trazas de los correspondientes productos de olefinación, independientemente de las condiciones de reacción.

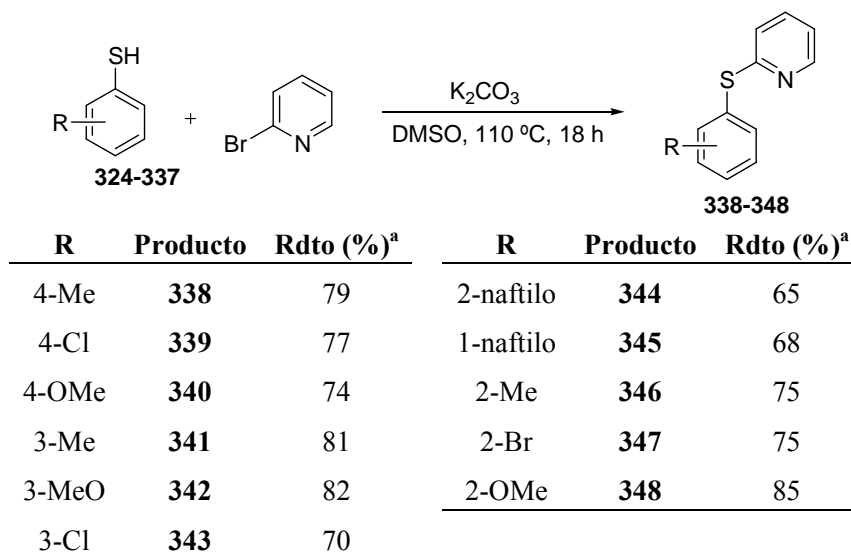
4.4.2 Sustitución en el anillo aromático del sulfóxido

a) Síntesis de los sulfóxidos de partida

Para estudiar el alcance estructural con respecto a la sustitución en el anillo bencénico del sulfóxido, decidimos examinar una amplia variedad de aril 2-piridil sulfóxidos. La mayoría de los sustratos requeridos se prepararon siguiendo el mismo procedimiento empleado anteriormente en la síntesis de **299**, que implicaba una primera etapa de reacción de sustitución nucleófila aromática entre tioles aromáticos y la 2-bromopiridina en medio básico (Esquema 4.23). Este método proporcionó limpiamente y con buenos rendimientos (65-85%) los correspondientes aril 2-piridil tioéteres con sustituyentes dadores de electrones (Me,

Capítulo 4

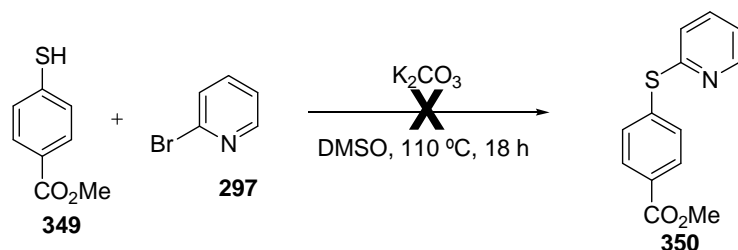
OMe) o débilmente atractores (Cl, Br) en las posiciones *orto*, *meta* o *para* del anillo aromático (sustratos **338-348**).



^a Rendimientos tras purificación cromatográfica

Esquema 4.23

En cambio, cuando se aplicó esta estrategia de síntesis a un derivado con un grupo aromático fuertemente desactivado como el (*p*-metoxycarbonil)fenil 2-piridil tioéter **350**, apenas se observó reacción entre el tiol **349** y la 2-bromopiridina (<10% conversión, Esquema 4.24). Este resultado negativo se debe posiblemente a la atenuada nucleofilia del tiolato derivado de **349**, como consecuencia de la estabilización de la carga negativa por parte del grupo éster fuertemente atractor de electrones.

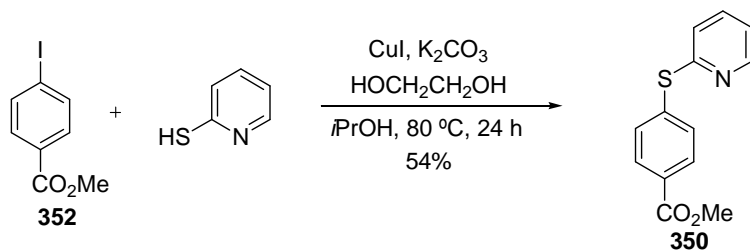


Esquema 4.24

La síntesis del 4-[(2-piridil)sulfenil]benzoato de metilo **350** nos obligó a cambiar de aproximación. Concretamente, se empleó el método descrito por Buchwald¹⁴⁷ de

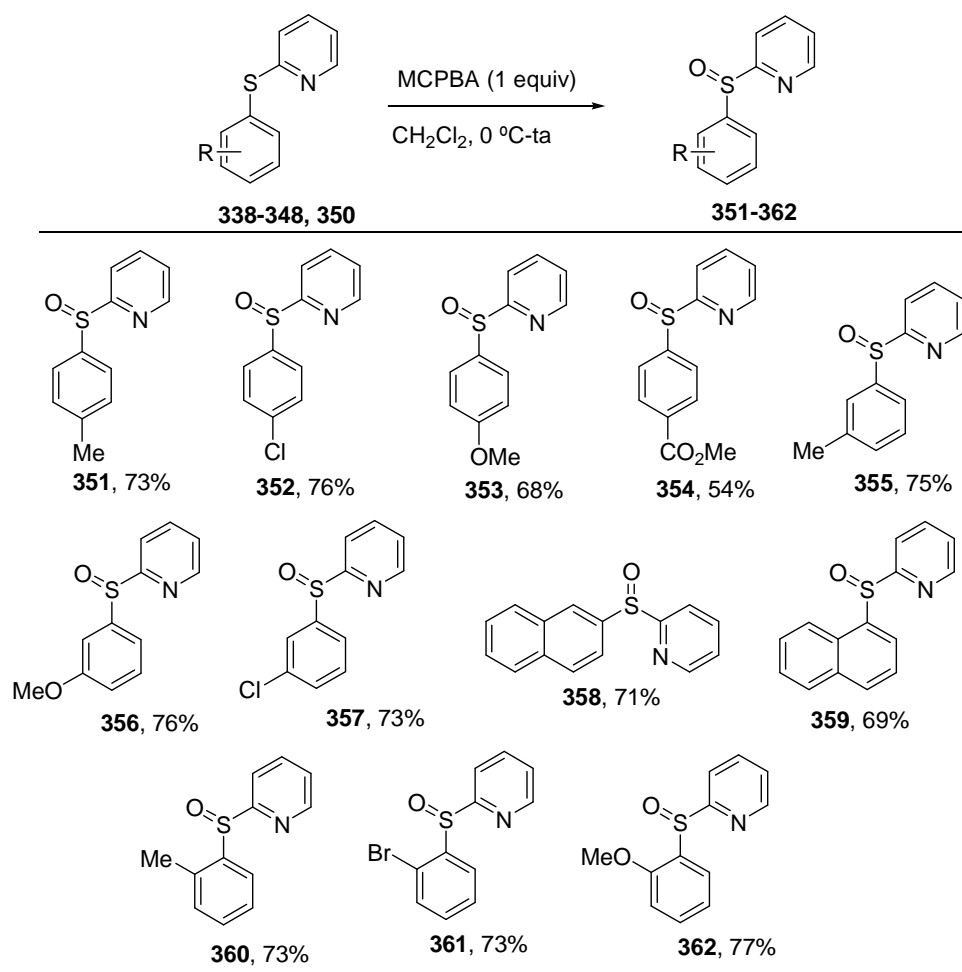
¹⁴⁷ F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3517.

acoplamiento cruzado catalizado por cobre(I) entre iodoarenos (en nuestro caso el 4-iodobenzoato de metilo) y tioles (2-mercaptopidina). Como se muestra en el Esquema 4.25, esta reacción proporcionó el tioéter **350** con rendimiento aceptable (54%).



Esquema 4.25

Finalmente, la oxidación con MCPBA (1 equivalente) de la función tioéter de los sulfuros anteriormente preparados (**338-348** y **350**) condujo a los correspondientes sulfóxidos (**351-362**) con buenos rendimientos (68-88%, Esquema 4.26).



Esquema 4.26

b) Reacción de olefinación C–H de los sulfóxidos 351-62

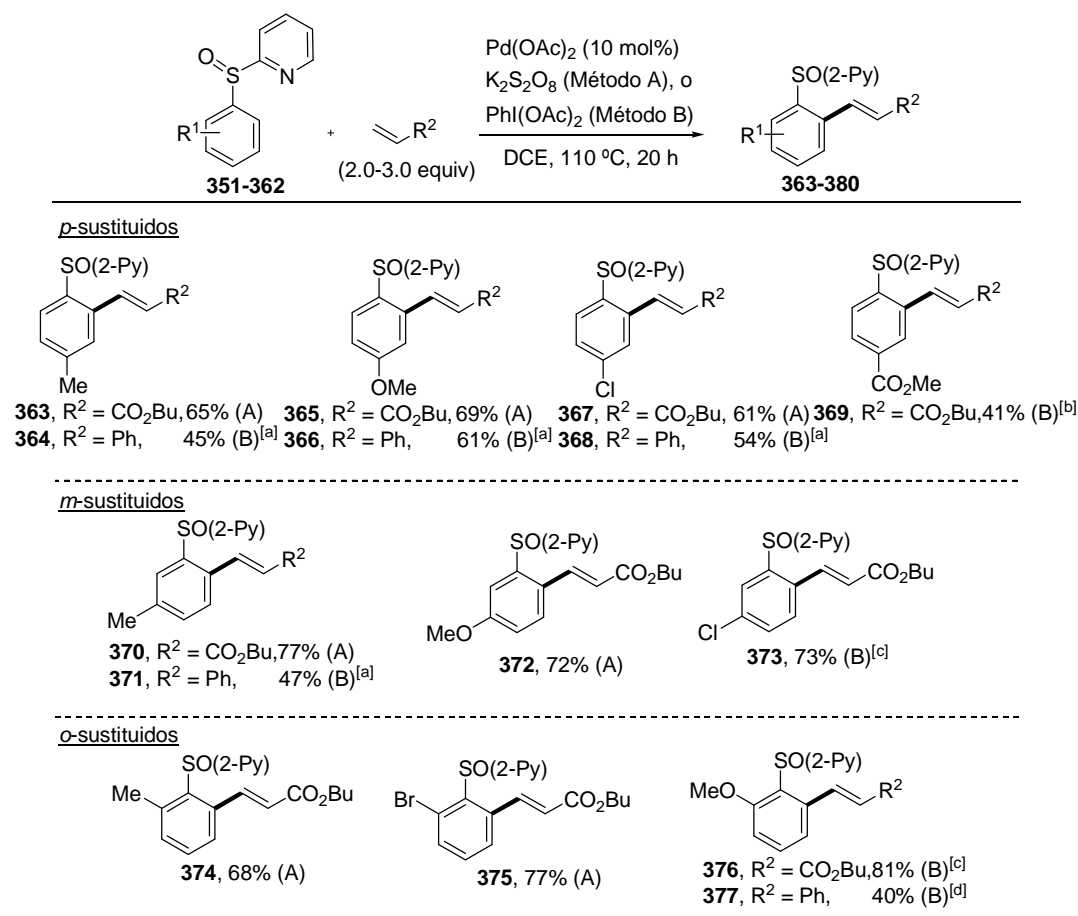
Seguidamente, se sometió esta batería de 2-piridil aril sulfóxidos **351-62** a la reacción de olefinación utilizando acrilato de *n*-butilo (según el método A) o estireno (método B) como olefinas modelo. Los resultados se muestran en el Esquema 4.27.

Los sulfóxidos aromáticos con grupos dadores de electrones (Me, OMe) o bien atractores de electrones (Cl, CO₂Me) en posición *para* proporcionaron los productos *orto*-alquenilación con rendimientos de moderados a buenos (productos **363-369**, 41-69%). El sustrato **354**, portador de un grupo éster, fuertemente atractor de electrones, resultó ser bastante menos

reactivo y requirió la presencia de 3 equivalentes de acrilato de *n*-butilo y 3 equivalentes de oxidante ($K_2S_2O_8$), conduciendo al producto de *orto*-olefinación con un modesto 41% de rendimiento. La reacción del compuesto **354** con estireno en las condiciones del método B apenas condujo a la formación del producto deseado (conversión inferior al 10%).

Los sustratos con sustitución en *meta* también experimentaron la reacción de alquenilación para dar como único regioisómero detectable por 1H -RMN el producto de mono-olefinación en la posición *orto* menos impedida, con independencia de la naturaleza electrónica de los sustituyentes (productos **370-373**, 47-73% de rendimiento).

Es interesante descartar que incluso sustratos con un sustituyente en posición *orto* con respecto al grupo director, cuya escasa reactividad es bien conocida, evolucionaron eficazmente en la reacción de olefinación, si bien en algunos casos fue necesario el empleo de condiciones más enérgicas. Por ejemplo, los derivados *orto*-metil y *orto*-bromo sustituidos reaccionaron limpiamente con acrilato de *n*-butilo en las condiciones habituales (método A) para dar los productos de alquenilación con buenos rendimientos (productos **374** y **375**, 68% y 77%, respectivamente), mientras que bajo idénticas condiciones el sustrato con un grupo metoxilo en *orto* (**362**) apenas experimentó reacción (<10% conversión, método A). Este problema de reactividad del sustrato **362** se solventó nuevamente recurriendo a $PhI(OAc)_2$ como agente oxidante. Incrementando la cantidad de acrilato hasta 3 equivalentes y empleando 2 equivalentes de $PhI(OAc)_2$ (método B ligeramente modificado) se obtuvo el producto de *orto*-olefinación **376** con un 81% de rendimiento tras purificación. Por otra parte, el producto de alquenilación del mismo sustrato **362** con estireno pudo aislarse con un rendimiento moderado (**377**, 40%) duplicando la cantidad de $PhI(OAc)_2$ (de 1.5 a 3 equivalentes).

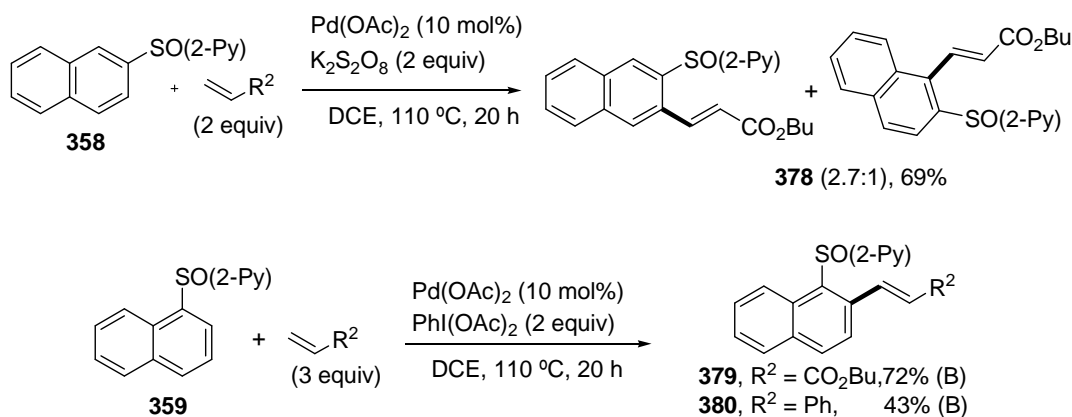


Método A: alqueno (2.0 equiv), K₂S₂O₈ (2.0 equiv). Método B: ^[a] alqueno (3.0 equiv), PhI(OAc)₂ (1.5 equiv). ^[b] alqueno (1.05 equiv), PhI(OAc)₂ (2.0 equiv). ^[c] alqueno (3.0 equiv), PhI(OAc)₂ (2.0 equiv). ^[d] alqueno (3.0 equiv), PhI(OAc)₂ (3.0 equiv).

Esquema 4.27

Los naftil sulfóxidos **358** y **359** también demostraron ser sustratos adecuados. La reacción del 2-naftil 2-piridil sulfóxido **358** con acrilato de butilo fue el único caso que condujo a mezclas de regioisómeros, formándose una cantidad significativa de producto de olefinación en la posición *orto* más impedida C1 (C3/C1 = 2.7:1 productos **378**, 69% de rendimiento, Esquema 4.28). Desafortunadamente, dicha mezcla no pudo separarse mediante cromatografía en columna a pesar de probar una gran variedad de eluyentes. El 1-naftil 2-piridilsulfóxido **359** exhibió un comportamiento análogo al sulfóxido *orto*-metoxi-sustituido **362**, requiriendo idénticas condiciones de reacción para la alquenilación con acrilato de *n*-

butilo y con estireno, generando los productos **379** (72%) y **380** (43%) con una eficacia similar.



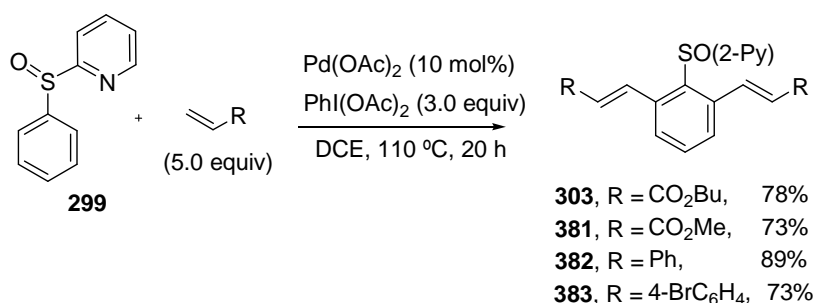
Esquema 4.28

Del comportamiento mostrado por los sulfóxidos examinados se desprende que, en general, la reacción con acrilato de *n*-butilo es claramente más eficiente (típicamente 60-80% rendimiento) que con estireno (típicamente 40-60% rendimiento).

4.4.3 Reacción de doble *orto*-olefinación

a) Doble *orto*-alquienilación con la misma olefina

En los estudios iniciales de optimización habíamos observado que el empleo del oxidante $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en la reacción de alquienilación del fenil-2-piridilsulfonil sulfóxido **299** con acrilato de butilo proporcionaba una cierta cantidad de producto de doble alquienilación en las posiciones *orto* y *orto'*. Estos resultados sugerían la posibilidad de obtener de forma eficaz los productos de doble olefinación simétricos incrementando la cantidad de alqueno y/o la cantidad de oxidante. Tras una pequeña búsqueda de condiciones encontramos que la combinación de 5 equivalentes de alqueno con 3 equivalentes de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, manteniendo intactas el resto de variables, dio lugar a una reacción limpia de di-*orto*-olefinación tanto con olefinas de tipo aceptor de Michael como con derivados de estireno (productos **303** y **381-383**, 73-89% de rendimiento; Esquema 4.29).

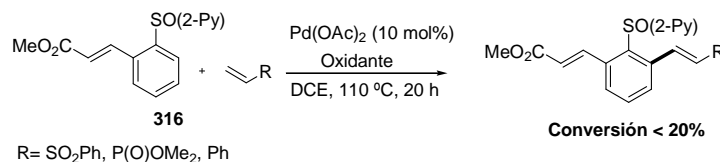


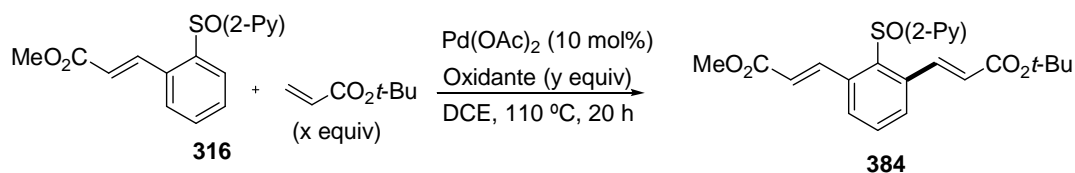
Esquema 4.29

b) doble alquenilación secuencial

Más interesante desde un punto de vista sintético era poder incorporar en el areno dos alquenos diferentes en las dos posiciones *orto* con respecto al grupo sulfinilo director, mediante dos reacciones de olefinación C–H consecutivas. Con objeto de optimizar las condiciones para la segunda reacción de *orto*-olefinación elegimos como modelo la reacción del compuesto **316** con acrilato de *tert*-butilo, que conduciría al bis-acrilato **384** con los dos grupos ésteres susceptibles de ser transformados independientemente mediante estrategias ortogonales. Como se muestra en el Esquema 4.30, el oxidante PhI(OAc)₂ volvió a demostrar una reactividad superior al K₂S₂O₈, observándose también que el grado de conversión iba creciendo al aumentar el número de equivalentes de alqueno y oxidante. Para alcanzar conversión completa fueron necesarios 5 equivalentes de alqueno y 3 equivalentes de PhI(OAc)₂, aislándose puro el bisacrilato **384** con un meritorio 82% de rendimiento.¹⁴⁸

¹⁴⁸ Por el contrario, el empleo de otros alquenos aceptores de Michael como la vinil sulfona, el vinil fosfonato o el estireno en la reacción con el sulfinil-acrilato **316** en las condiciones optimizadas dio lugar a conversiones mucho más bajas (<20%) en la formación de los correspondientes productos dialquenilados.



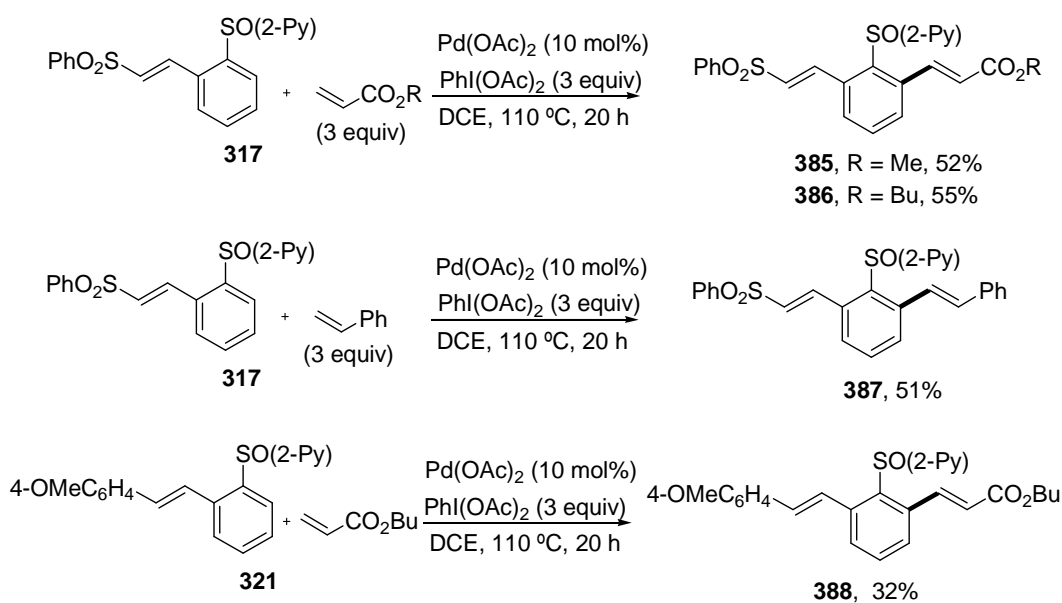


Acrilato (x equiv)	Oxidante (y equiv)	Conversión (%) ^a
3	K ₂ S ₂ O ₈ (2 equiv)	45
5	K ₂ S ₂ O ₈ (2 equiv)	49
3	PhI(OAc) ₂ (2 equiv)	61
5	PhI(OAc) ₂ (2 equiv)	69
5	PhI(OAc) ₂ (3 equiv)	100 (82) ^b

^a Conversión determinada por ¹H-RMN. ^b Rendimiento aislado tras cromatografía en columna

Esquema 4.30

Como se recoge en el Esquema 4.31, estas condiciones optimizadas pudieron extrapolarse a la preparación de sulfinil arenos con dos tipos muy diferentes de olefinas (productos **385-388**).



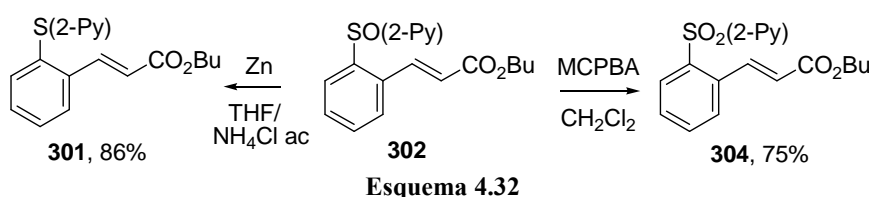
Esquema 4.31

4.5. Aplicaciones sintéticas

Para demostrar el potencial sintético de esta metodología decidimos explorar tanto la versatilidad química del grupo 2-piridilsulfinilo como su eliminación de los productos finales.

4.5.1 Reducción y oxidación del grupo sulfinilo

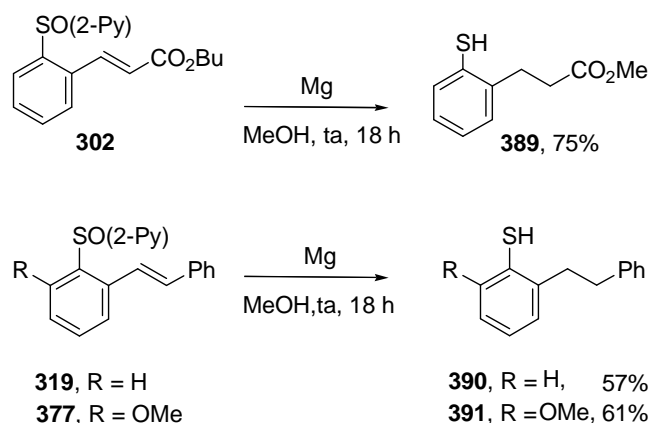
En primer lugar, se ilustró la facilidad del átomo de azufre para cambiar de estado de oxidación por reacción con reactivos oxidantes o reductores en condiciones suaves. Así, el compuesto sulfinil-alquenilado **302** se transformó fácilmente y con muy buen rendimiento (86%) en el correspondiente alquenil-tioéter **301** mediante tratamiento con Zn en medio ligeramente ácido (THF/ NH_4Cl acuoso) a temperatura ambiente (Esquema 4.32). Igualmente sencilla y eficaz (75% de rendimiento) resultó la oxidación del compuesto **302** a la sulfona **304** empleando MCPBA en DCM (Esquema 4.33). Es importante destacar que ambos procesos transcurrieron sin afectar al éster α,β -insaturado presente en el compuesto de partida **302**.



4.5.2 Obtención de tiofenoles alquilados

En un intento de eliminación del grupo director 2-piridilsulfinilo se hizo reaccionar el producto de olefinación **302** con Mg (virutas) en metanol. Sorprendentemente, esta transformación condujo con buen rendimiento (75%) al tiofenol 2-alquenilado **389**. En esta reacción, de la que hasta donde nosotros conocemos no existen precedentes, además de ocurrir la ruptura reductora del enlace S-(2-piridilo) se produjo la reducción del doble enlace y la transesterificación del éster butílico a éster metílico (producto **389**, Esquema 4.33). Además, este proceso resultó ser bastante general, ya que los sustratos **319** y **377**, con un sustituyente estirilo en lugar de acrilato participaron igualmente en la reacción, proporcionando los correspondientes tiofenoles 2-fenetil-sustituídos con buenos rendimientos (productos **390** y **391**, 57% y 61% de rendimiento, respectivamente). Es interesante destacar que la secuencia olefinación C-H de (2-piridil)sulfinil arenos seguida del tratamiento en

condiciones reductoras con Mg/MeOH constituye formalmente un proceso de alquilación *orto*-regiocontrolada de tiofenoles.



Esquema 4.33

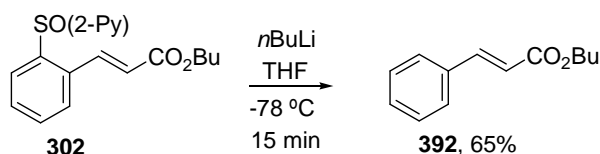
4.5.3 Eliminación del grupo 2-piridilsulfinilo

El intercambio sulfóxido-litio en sulfóxidos aromáticos es una reacción bien conocida, generando intermedios aril-litio que pueden ser protonados o bien atrapados por un electrófilo diferente de protón (por ejemplo, halógenos, agentes alquilantes o compuestos carbonílicos).¹⁴⁹

Inspirándonos en estos precedentes bibliográficos, que indican que el intercambio sulfóxido-litio, generalmente con *n*-BuLi o *t*-BuLi a bajas temperaturas es un proceso muy rápido, procedimos a someter el sulfinil-acrilato **302** a condiciones típicas de intercambio SOAr/Li. En un primer experimento el compuesto **302** se hizo reaccionar con *n*-BuLi (1.1 equiv) en THF (−78 °C, 15 minutos) obteniéndose, tras hidrolizar la mezcla de reacción el producto deseado **392** con un 65% de rendimiento (Esquema 4.34). Sin embargo, desafortunadamente, estas condiciones no se lograron reproducir nuevamente, ni siquiera tras modificar ciertos parámetros de reacción como el agente de litiación (*n*-BuLi, *t*-BuLi o *s*-BuLi), el tiempo o la temperatura de reacción (se enfrió hasta −98 °C), obteniéndose en todos

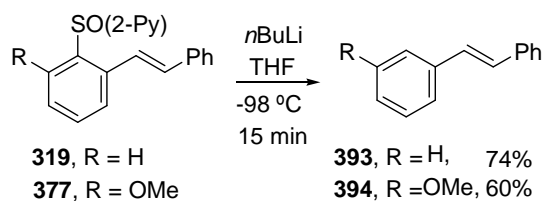
¹⁴⁹ Para ejemplos sobre procesos de intercambio sulfóxido-litio, véase: a) S. Ogawa, N. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5723. b) S. Ogawa, N. Furukawa, K. Matsumura, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5723. c) J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5266. d) J. L. G. Ruano, M. A. Fernández-Ibañez, M. C. Maestro, M. M. J. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1796. e) J. L. G. Ruano, M. A. Fernández-Ibañez, J. A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, P. Márquez-López, M. M. J. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1200.

los casos productos de descomposición. Este resultado sugiere la difícil compatibilidad del éster α,β -insaturado en presencia del organolítico.



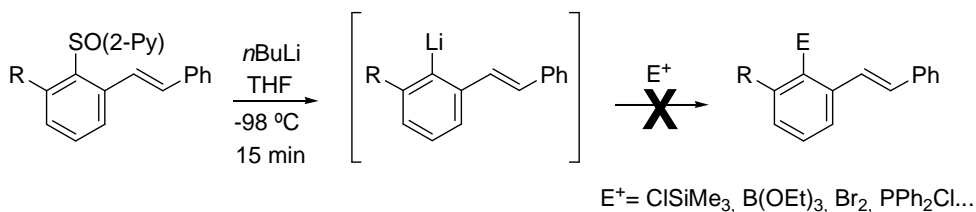
Esquema 4.35

No obstante, la eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo mediante reacción de intercambio sulfóxido/litio se logró de una manera eficaz en el caso de los sustratos con sustituyentes menos lábiles de tipo *orto*-estirilo. A modo de ejemplo, los productos **319** y **377** se convirtieron fácilmente y con buenos rendimientos en los correspondientes derivados de tipo estilbeno desulfonilados **393** (74%) y **394** (60%) (Esquema 4.36). Globalmente, teniendo en cuenta la secuencia de incorporación del grupo director (2-piridil)sulfonilo, reacción de olefinación y desulfonilación, la formación del producto **394** puede considerarse como un proceso formal en 3 etapas de olefinación en la posición *meta* del anisol.



Esquema 4.36

Habiendo demostrado la eficacia del intercambio SOPy/Li en los compuestos **319** y **377**, resultaba muy interesante la posibilidad de atrapar el organolítico intermedio (Ar–Li) con un electrófilo diferente de un protón. Ello conferiría al método un potencial sintético superior ya que permitiría la introducción de una elevada diversidad funcional. Para nuestra sorpresa, todos los intentos realizados con una amplia variedad de electrófilos (ClSiMe_3 , B(OEt)_3 , Br_2 , PPh_2Cl ...) resultaron infructuosos, obteniéndose o el producto resultante de la protonación (**393** ó **394**) o crudos de reacción muy complejos (Esquema 4.37).



Esquema 4.37

4.5.4 Síntesis formal de (*E*)-Resveratrol

Finalmente decidimos poner a prueba esta nueva metodología en la síntesis de un producto natural con interés farmacológico como el (*E*)-resveratrol.

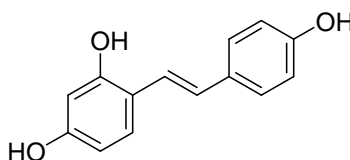


Figura 4.2: (*E*)-resveratrol

El (*E*)-resveratrol (3,4',5-*trans*-trihidroxiestilbeno) (Figura 4.2), derivado polihidroxiado del *trans*-estilbeno, pertenece a una clase de moléculas llamadas fitoalexinas, las cuales son sintetizadas por las plantas como mecanismo de defensa frente a infecciones de patógenos y frente a daños ocasionados por condiciones adversas, como el estrés medioambiental, las radiaciones ultravioleta, etc.¹⁵⁰ Este compuesto natural se puede encontrar en frutas o plantas asociadas con la dieta humana tales como los cacahuets y las uvas. Además tiene muchas propiedades biológicas y terapéuticas.¹⁵¹ Por ejemplo, se ha demostrado que el resveratrol previene las enfermedades cardiovasculares¹⁵² y tiene actividad antiinflamatoria,¹⁵³ antiviral¹⁵⁴ y neuroprotectora¹⁵⁵ (enfermedad de Alzheimer y demencia). Asimismo, está bien

- ¹⁵⁰ a) P. Signorelli, R. Ghidoni, *J. Nutr. Biochem.* **2005**, *16*, 449. b) J. K. Kundu, Y.-J. Surh, *Mutat. Res.-Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **2004**, *555*, 65. c) R. A. Dixon, *Nature* **2001**, *411*, 843. d) P. Langeake, R. J. Pryce, *Phisiol. Plant Pathol.* **1976**, *9*, 77.
- ¹⁵¹ a) L. Botella, C. Nájera, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563. b) L. A. Stivala, M. Savio, F. Carafoli, P. Perucca, L. Bianchi, G. Maga, L. Forti, U. M. Pagnoni, A. Albini, E. Prosperi, V. Vannini, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 22586. c) J. A. Baur, D. A. Sinclair, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 493. d) B. B. Aggarwal, A. Bhardwaj, R. S. Aggarwal, N. P. Seeram, Y. Takada, *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 2784.
- ¹⁵² a) S. Rotondo, G. Rajtar, S. Manarini, A. Celardo, D. Rotillo, G. de Gaetano, V. Evangelista, C. Cerletti, *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *123*, 1691. H. F. Li, S. A. Chen, S. N. Wu, *Cardiovasc. Res.* **2000**, *45*, 1035. b) S. Bradmante, L. Barengi, A. Villa, *Cardiovasc. Drug Res.* **2004**, *22*, 169. c) M. T. Lin, M. L. C. Y. Yen, Lin, M. L. Kuo, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *64*, 1029. d) U. R. Pendurti, L. V. Rao, *Thromb. Res.* **2002**, *106*, 243.
- ¹⁵³ a) D.-S. Jang, B.-S. Kang, S. Y. Ryu, I.-M. Chang, K. R. Min, Y. Kim, *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *57*, 705. b) Y. Kimura, H. Okuda, S. Arichi, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *834*, 275.
- ¹⁵⁴ J. J. Doeherty, M. M. Fu, B. S. Stiffler, R. J. Limperos, C. M. Pokabla, A. L. DeLucia, *Antiviral Res.* **1999**, *43*, 135.
- ¹⁵⁵ Y. K. Gupta, S. Briyal, G. Chaudhary, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, *71*, 253.

documentado su papel como agente quimiopreventivo y quimioterápico en el ámbito del cáncer.¹⁵⁶

La carcinogénesis es un proceso que va desde el origen hasta la formación de un tumor cancerígeno y consta de tres etapas distintas: iniciación, promoción y progresión.¹⁵⁷ Se ha encontrado, mediante estudios biológicos que el resveratrol interviene en las 3 etapas de la carcinogénesis¹⁵⁸ y de ahí la importancia de esta molécula.

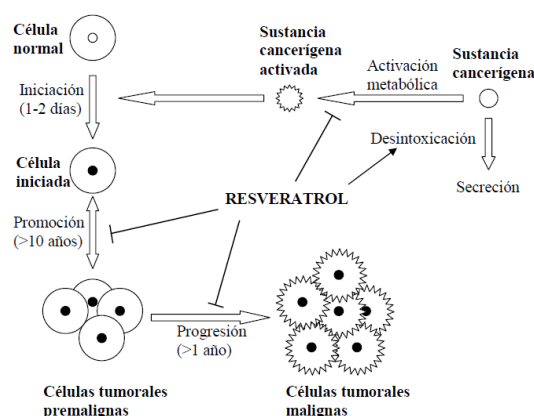


Figura 4.3 Representación esquemática de la acción del resveratrol en el proceso de carcinogénesis.

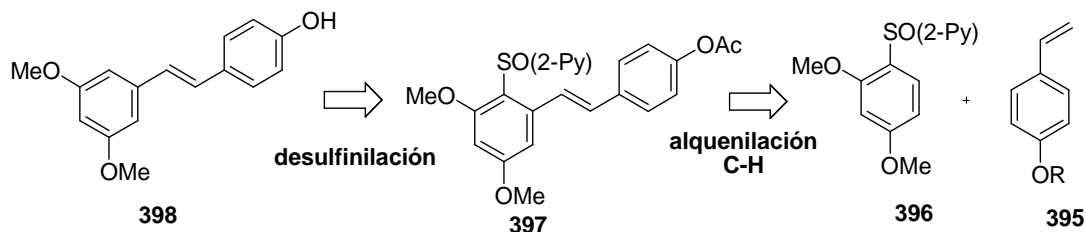
Nos planteamos la preparación del derivado dimetoxilado **398**, cuya desprotección para dar el resveratrol ya se encontraba descrita en la bibliografía (BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 98% de rendimiento).¹⁵⁹ El derivado **398** podría obtenerse por desulfinilación de **397**, que a su vez se obtendría por el acoplamiento oxidativo directo del 2-piridil sulfóxido **396** con el estireno *p*-acetoxi-sustituido **395** (Esquema 4.38).

¹⁵⁶ a) J. F. Savouret, M. Quesne, *Biomed. Pharmacother.* **2002**, 56, 84. b) J. Gusman, H. Malonne, G. Atáis, *Carcinogenesis* **2001**, 22, 1111. c) M. Mahyar-Roemer, A. Katsen, P. Mestres, K. Roemer, *Int. J. Cancer* **2001**, 94, 615.

¹⁵⁷ Y-J. Sur, *Mutat. Res.* **1999**, 428, 305.

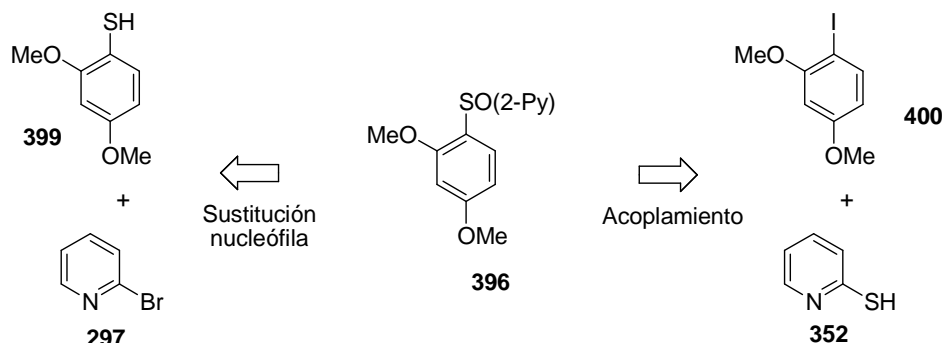
¹⁵⁸ a) J. G. Dubuisson, D. L. Dyess, J. W. Gaubatz, *Cancer Lett.* **2002**, 182, 27. b) J. G. Dubuisson, D. L. Dyess, J. W. Gaubatz, *Cancer Lett.* **2002**, 182, 27. c) H. Szafer, M. Cichoki, D. Brauze, W. Baer-Dubowska, *Nutr. Cancer* **2004**, 48, 70. d) A. Murakami, K. Matsumoto, K. Koshimizu, H. Ohigashi, *Cancer Lett.* **2003**, 195, 17. e) S. Garvin, K. Ollinger, C. Dabrosin, *Cancer Lett.* **2006**, 231, 113. d) S. Fulda, K. M. Debatin, *Cancer Res.* **2004**, 64, 337.

¹⁵⁹ Zeng, Dogli et al, *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*, **2004**, 47, 167.



Esquema 4.38

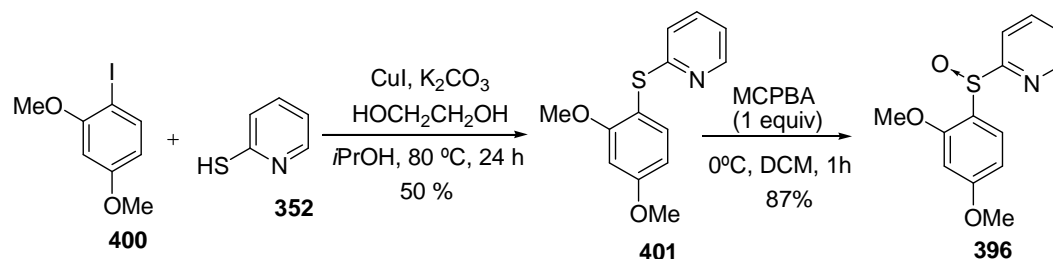
Comenzamos con la síntesis del sulfóxido 2,4-dimetoxi-sustituido **396**, evaluando las dos vías de formación del enlace C–S consideradas anteriormente en la formación de los tioéteres precursores: 1) reacción de sustitución nucleófila del 2,4-dimetoxitiofenol **399** con la 2-bromopiridina (**297**) y 2) reacción de acoplamiento catalizado por Cu entre el 1-yodo-2,4-dimetoxibenceno **400** y la 2-mercaptopiridina **352** (Esquema 4.39).



Esquema 4.39

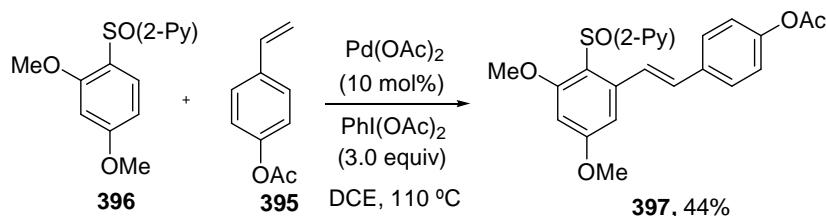
Tras comprobar que el tiofenol 2,4-disustituido **399** no era comercialmente asequible, al contrario que el iodobenceno **400** (producto relativamente barato) optamos por explorar la segunda aproximación. Así, el acoplamiento cruzado entre el iodobenceno **400** con la 2-mercaptopiridina catalizado por Cu^I en las condiciones descritas por Buchwald¹⁶⁰ permitió acceder al 2-piridiltioéter deseado **401** con un rendimiento aceptable (50%, Esquema 4.40). La oxidación de este sulfuro al correspondiente sulfóxido **396** se realizó con buen rendimiento (87%) con 1 equivalente de MCPBA en las condiciones habituales (Esquema 4.40)

¹⁶⁰ F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3517.



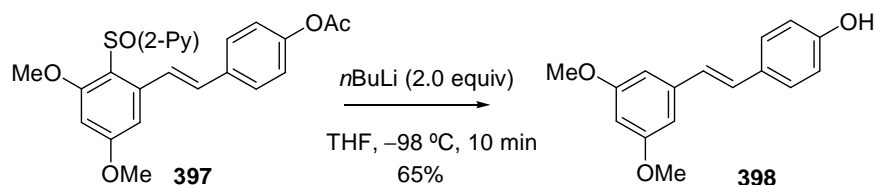
Esquema 4.40

La reacción de olefinación del sulfóxido **396** con el *p*-acetoxiestireno **395** se llevó a cabo en las condiciones más enérgicas descritas anteriormente, es decir, combinando 3 equivalentes de estireno y 3 equivalentes de PhI(OAc)₂ en DCE durante 24 h, obteniéndose el estilbeno **399** con un 44% de rendimiento en producto aislado (Esquema 4.41).



Esquema 4.41

A continuación se sometió el sulfinil estilbeno **397** a las condiciones de desulfinilación anteriormente optimizadas (2 equivalentes de *n*-BuLi, THF, -78 °C, 10 min, Esquema 4.42). Esta reacción generó directamente el hidroxiestilbeno **398**, (65% de rendimiento) como resultado de la desulfinilación y ruptura del acetato promovidas por el *n*-BuLi.



Esquema 4.42

4.6. Interpretación mecanística

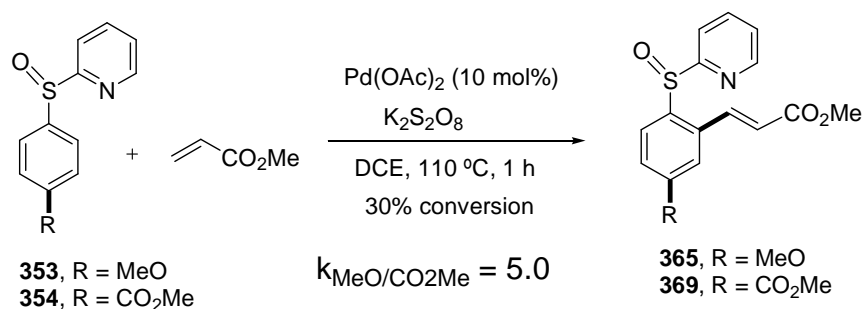
Para obtener información mecanística sobre la reacción de olefinación, especialmente en lo relativo a la etapa clave de *orto*-ciclopaladación (mecanismo concertado metalación-desprotonación frente a paladación electrófila aromática) diseñamos una serie de experimentos basados en estudios competitivos entre sulfóxidos con diferente naturaleza

electrónica en el anillo aromático, así como experimentos de marcaje isotópico en la posición reactiva *orto*. Igualmente intrigante era conocer el modo de coordinación del grupo 2-piridilsulfonilo al átomo de paladio (a través del oxígeno sulfonílico, el azufre o el nitrógeno piridínico), por lo que decidimos también dedicar esfuerzos a lograr el aislamiento y caracterización del complejo resultante de la *orto*-paladación.

4.6.1 Estudios cinéticos competitivos

Con objeto de evaluar la influencia de la naturaleza electrónica del anillo aromático en la velocidad de reacción, se sometió una mezcla equimolecular de los 2-piridilsulfóxidos **353** (con un sustituyente electrón-donador *p*-OMe) y **354** (con un sustituyente electrón-atractor *p*-CO₂Me) a la reacción con acrilato de butilo en las condiciones estándar para este tipo de olefinas (Método A: 2 equivalentes de K₂S₂O₈, DCE, 110 °C; Esquema 4.43). Tras 1 hora de reacción (30% de conversión) se observó una mezcla 5:1 de los productos de olefinación **365** y **369**, respectivamente,¹⁶¹ siendo el componente mayoritario el que presenta un sustituyente dador de electrones (4-OMe, producto **365**).

Esta mayor velocidad de reacción del sustrato más rico en electrones ($k_{\text{MeO/CO}_2\text{Me}} = 5.0$) sugiere la participación de un mecanismo de tipo sustitución electrófila aromática en la paladación del enlace C–H *orto*.



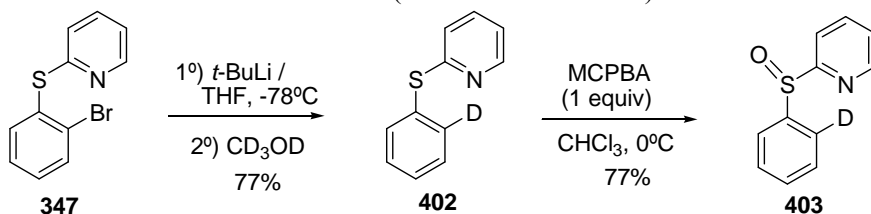
Esquema 4.43

4.6.2. Determinación del efecto isotópico intramolecular H/D

A continuación decidimos cuantificar el efecto cinético isotópico intramolecular efectuando la reacción de olefinación sobre el sulfóxido mono-deuterado **403**. La síntesis de dicho

¹⁶¹ La proporción relativa de ambos productos de olefinación se determinó por integración en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. Por ejemplo, para el producto **365** se observa la señal de un protón vinílico a un desplazamiento de 6.38 ppm, mientras que para el producto **369**, el desplazamiento para ese mismo protón es de 6.47 ppm.

compuesto se llevó a cabo fácilmente mediante intercambio Br/Li en el 2-bromofenil 2-piridil tioéter **347**, por tratamiento con 2 equivalentes de *t*-Buli a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posterior captura del aril-litio intermedio con CD_3OD (Esquema 4.44). El correspondiente tioéter **402** se aisló con un rendimiento del 77% y un porcentaje de deuteración en la posición *orto* superior al 95%. Finalmente, la oxidación de tioéter a sulfóxido con MCPBA permitió aislar el sulfóxido deseado **403** con un rendimiento del 77% (>95% de deuteración).



La reacción del compuesto monodeuterado **403** con acrilato de butilo (1 equivalente) en las condiciones de reacción optimizadas durante 1 hora produjo los productos de mono-olefinación con un 15% de conversión (Esquema 4.45). Tras una purificación cromatográfica sencilla para separar el sustrato de partida sin reaccionar se analizó cuidadosamente el espectro de ^1H -RMN de la mezcla de productos **302-H** y **302-D**. La señal marcada en la Figura 4.4 se corresponde con el hidrógeno de la posición C6 del producto de olefinación **302-H**. El hecho de que esta señal integre para un hidrógeno, mientras que el resto de señales lo hacen para 2 hidrógenos (véase por ejemplo el protón vinílico aproximadamente a 6.5 ppm) significa que el resto del valor de la integral hasta 2 se corresponde con la proporción relativa del producto de olefinación deuterado **302-D**. Dicho de otro modo, el espectro mostrado en la figura refleja una mezcla 1:1 de los productos **302-H** y **302-D** y por tanto $k_{\text{H/D}} = 1.0$.

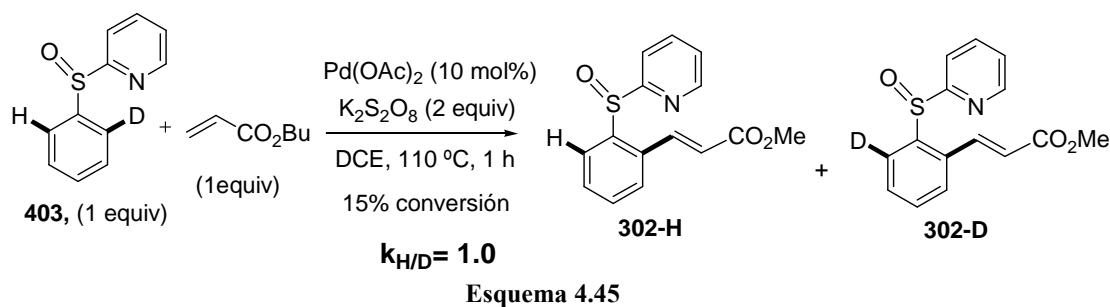
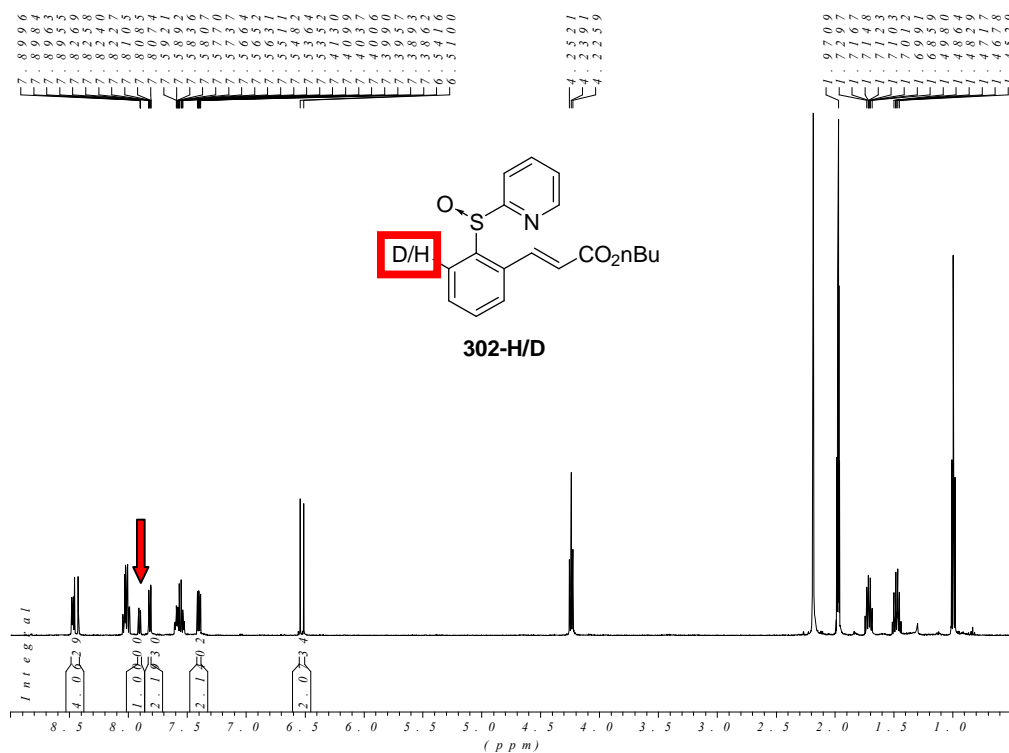
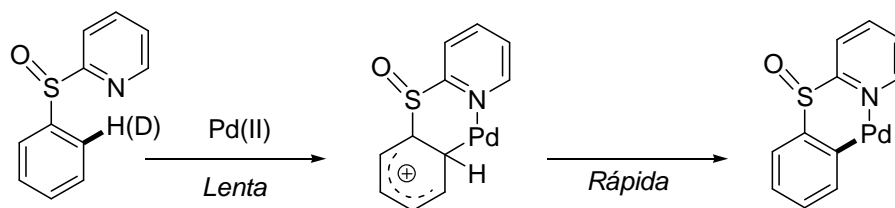


Figura 4.4 : Espectro ^1H -RMN de la mezcla 302-H y 302-D



La ausencia de efecto cinético isotópico refleja que los sulfóxidos de partida (deuterado y sin deutar) poseen idénticas velocidades de reacción, lo que significa que la ruptura del enlace C–H (o C–D) en el proceso de *orto*-paladación tiene lugar con posterioridad a la etapa limitante de la velocidad. Este resultado está en consonancia con un mecanismo de tipo sustitución electrófila aromática (Esquema 4.46), al igual que sugerían los efectos electrónicos de los sustituyentes.



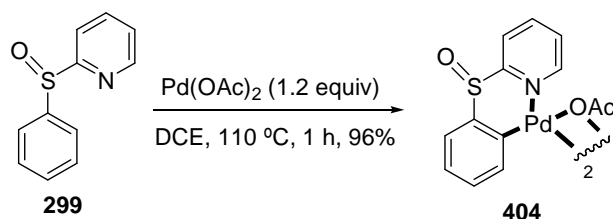
(Intermedio de Wheland)

Esquema 4.46

4.6.3 Aislamiento y caracterización del complejo de paladación sulfóxido-Pd^{II}

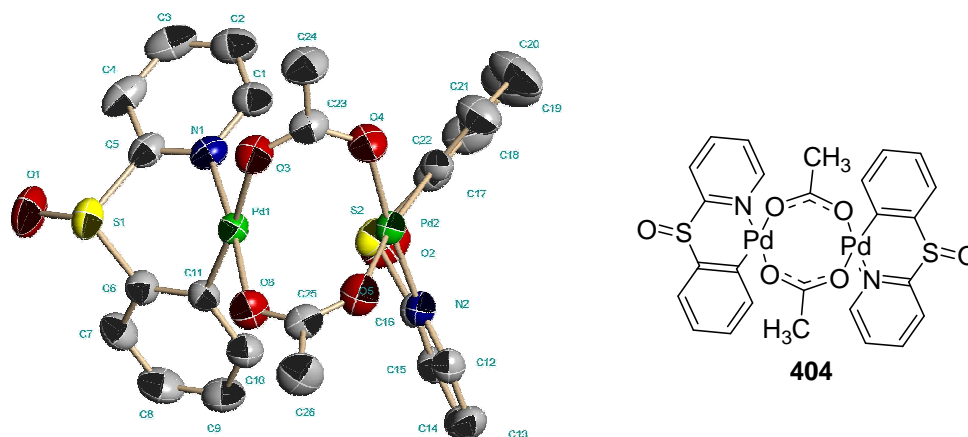
Para obtener información sobre el modo de coordinación del grupo 2-piridilsulfonilo al metal y desvelar el modo de activación de la unidad de 2-piridilo, decidimos abordar la preparación, aislamiento y caracterización del posible complejo de *orto*-ciclopaladación del sustrato modelo **299**. Para ello sometimos dicho sulfóxido a la reacción con una cantidad estequiométrica de Pd(OAc)₂ en las condiciones habituales de reacción (DCE, 110 °C) en ausencia de oxidante (Esquema 4.47). Tras 1 hora se observó un abundante precipitado amarillento en el medio de reacción, cuya posterior caracterización por RMN parecía indicar que se trataba del complejo deseado **404** (96% de rendimiento). La obtención de cristales aptos para su análisis por difracción de Rayos X mediante difusión lenta de vapores de hexano en una disolución del complejo en DCM a temperatura ambiente permitió confirmar inequívocamente su estructura (Figura 4.5).

El complejo de ciclopaladación presenta naturaleza dimérica con un puente acetato, adoptando el átomo de paladio una geometría plano-cuadrada. El hecho de que el átomo de paladio se encuentre coordinado al nitrógeno piridínico del grupo director, formando un ciclo de seis eslabones, demuestra el modo de acción del grupo 2-piridilsulfonilo como controlador regioquímico y explica la elevada reactividad que confiere al sistema aromático en el proceso de *orto*-olefinación.



Esquema 4.47

Figura 4.5: Estructura de Rayos X del complejo **404**.

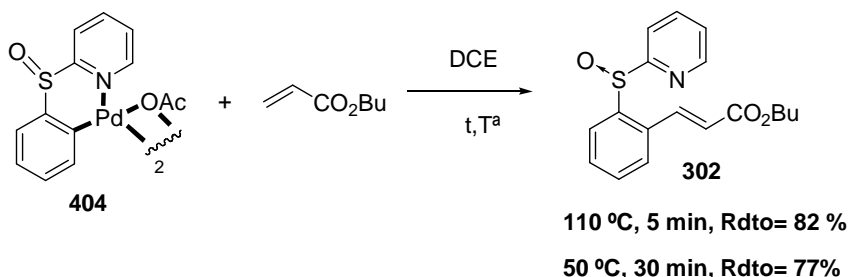


leyenda: Rojo: oxígeno. Amarillo: azufre. Azul: nitrógeno. Verde: Paladio

Es importante señalar que la formación del complejo **404** sólo tiene lugar eficazmente a 110 °C, ya que a temperaturas inferiores se observaron mezclas de sustrato de partida y el complejo deseado **404**,¹⁶² lo que sugiere que la paladación del enlace C–H podría ser la etapa limitante de la velocidad, en la reacción de olefinación.

Por otra parte, cuando el paladaciclo **404** se sometió a reacción con acrilato de butilo en las condiciones de reacción estándar, es decir, en presencia de acrilato de butilo en DCE a 110 °C, se observó su transformación en el producto de *orto*-olefinación **7** en tan sólo cinco minutos de reacción (Esquema 4.48). Este resultado sugiere que el complejo **404** constituye un intermedio de la reacción de alquienilación. La reacción entre el complejo **404** y el acrilato de butilo tuvo lugar incluso a temperaturas muy inferiores, alcanzándose conversión completa en tan sólo 30 minutos a 50 °C (77% de rendimiento aislado del producto **302**). Este resultado apoya nuevamente la hipótesis de que la etapa de paladación es la etapa limitante de la velocidad.

¹⁶² Cuando se intentó la formación del paladaciclo a 50 °C se obtuvo una mezcla de sustrato de partida **299** y el complejo deseado **404** en proporción relativa 3:1 tras 1 hora de reacción.

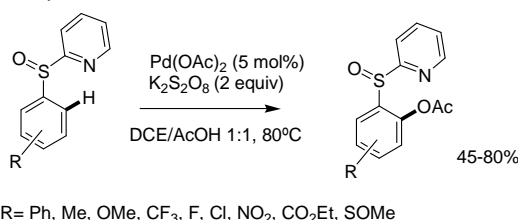


Esquema 4.48

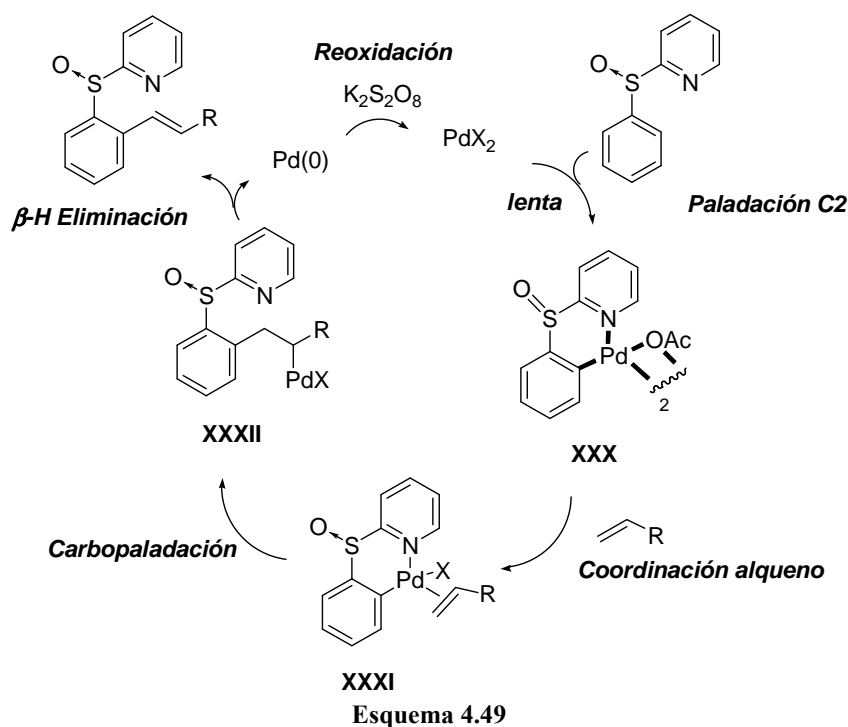
4.6.4 Hipótesis mecanística

El Esquema 4.49 recoge un ciclo catalítico para la reacción de *orto*-paladación que estaría de acuerdo con los resultados obtenidos. La reacción se iniciaría con una *orto*-paladación de una especie de Pd^{II} altamente electrófila para dar el complejo **XXX**, estabilizado por coordinación del nitrógeno piridinico al átomo de paladio. A continuación tendría lugar la coordinación de la olefina (complejo **XXXI**) e inserción migratoria de ésta en el enlace carbono-paladio para dar el intermedio **XXXII**, cuya evolución mediante β -eliminación de hidruro conduciría al producto de olefinación junto con una especie de Pd^0 . La reoxidación de esta ultima especie de Pd^0 a Pd^{II} por el agente oxidante permitiría la repetición del ciclo catalítico.^{163,164}

¹⁶³ Coincidiendo con la publicación de nuestros resultados, el grupo de la profesora García Manchego describió un procedimiento eficaz de *orto*-acetoxilación de 2-piridil sulfóxidos aromáticos, proponiendo igualmente la participación de intermedios de tipo **V** para justificar la elevada reactividad y *orto*-selectividad proporcionadas por este grupo director: H. Richter, S. Beckendorf, O. García Manchego *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 295.



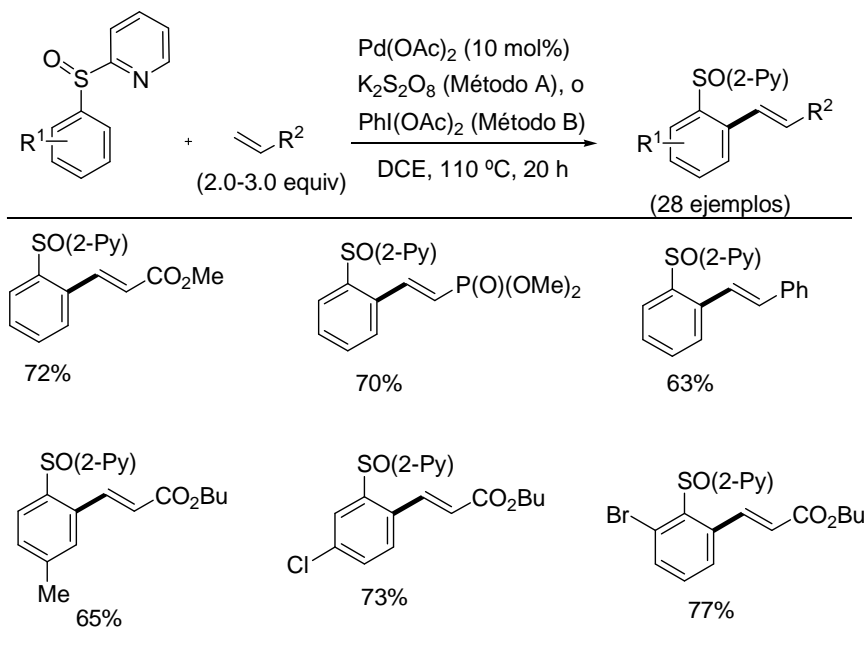
¹⁶⁴ Inmediatamente después de la publicación de nuestros resultados, Zhang y col. describieron un método alternativo de alquenilación y arilación de aril-2-piridilsulfóxidos utilizando sales de plata como especies oxidantes: M.Yu, Z. Liang, Y. Wang, Y. Zhang *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4987.



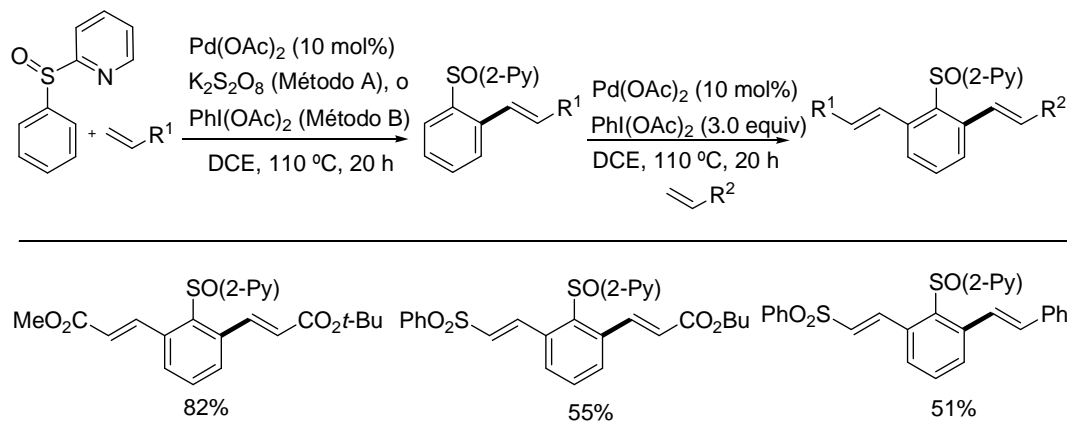
4.7 Conclusiones

1. Se ha desarrollado un método muy eficaz para la reacción de alquienilación directa de arenos catalizada por paladio(II), asistida por un nuevo grupo *orto*-director basado en una función de azufre coordinante: el grupo (2-piridil)sulfinilo. Tanto la unidad coordinante 2-piridínica como el estado de oxidación del átomo de azufre (sulfóxido) del grupo director han resultado clave para alcanzar los elevados niveles de reactividad y selectividad observados.

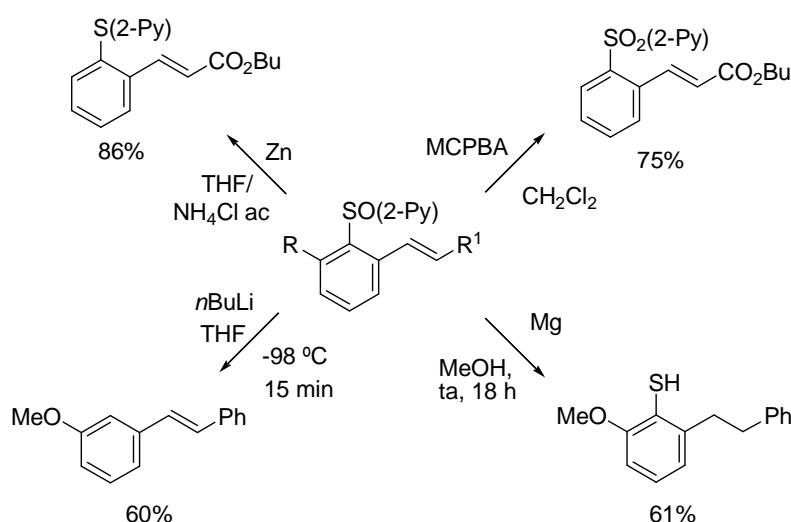
En presencia de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidante (en DCE a 110 °C), tiene lugar limpiamente la mono-olefinación de una gran variedad de aril 2-piridil sulfóxidos con olefinas monosustituidas deficientes electrónicamente tales como acrilatos, vinilsulfonas o vinilfosfonatos. La reacción también tiene lugar con olefinas menos activadas como los derivados de estireno, requiriendo en este caso el empleo de un oxidante más reactivo como el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. La versatilidad estructural con respecto al componente aromático también es muy amplia, tolerando sustituyentes tanto electrón-donadores como electrón-aceptores en las posiciones *orto*, *meta* o *para* con respecto al grupo director.



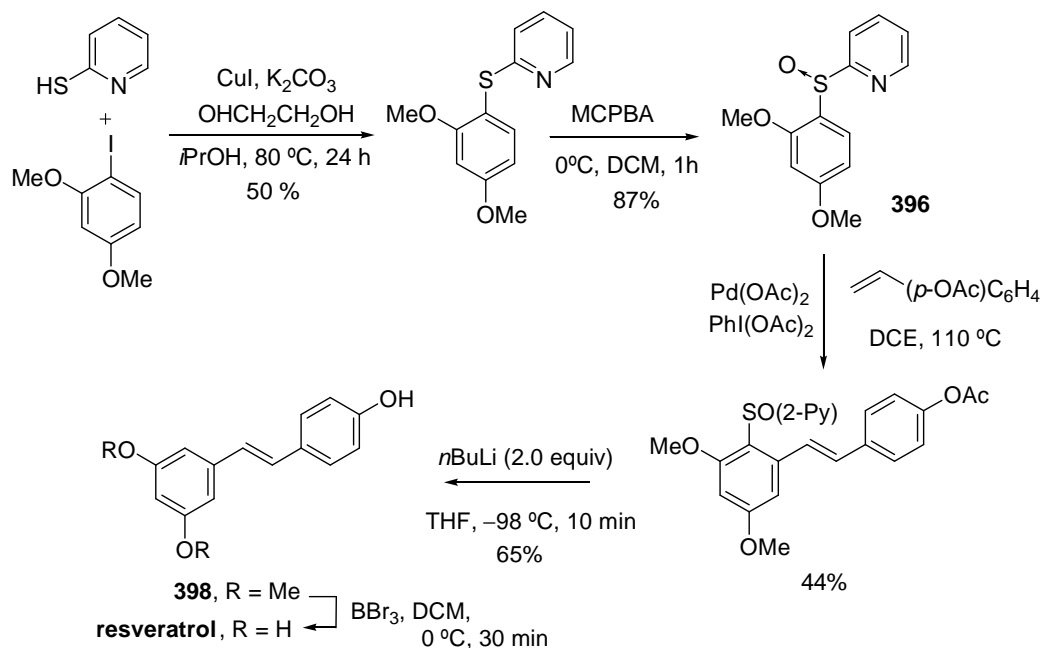
2. La elevada reactividad proporcionada por este sistema catalítico permite el acceso a productos de di-*orto*-olefinación tanto simétricos como asimétricamente sustituidos, en este último caso mediante una doble alquenilación secuencial de dos olefinas diferentes.



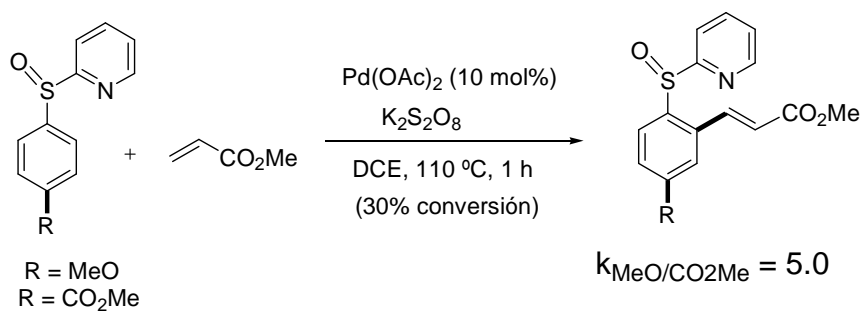
3. El grupo director puede ser fácilmente eliminado de los productos de olefinación mediante un proceso de intercambio sulfóxido-litio (por reacción con *n*-butilitio a baja temperatura). Adicionalmente, el grupo 2-piridilsulfinilo ha demostrado una gran versatilidad química, pudiendo transformarse fácilmente en agrupaciones tioéter, sulfona o incluso en grupo tiol en un proceso novedoso de ruptura reductora de la unidad 2-piridilo. De acuerdo con esta última transformación, el grupo 2-piridilsulfinilo podría considerarse como un tiol latente, resultando el proceso global olefinación/ruptura reductora como un reacción formal (en 2 etapas) de *orto*-olefinación de tiofenoles.

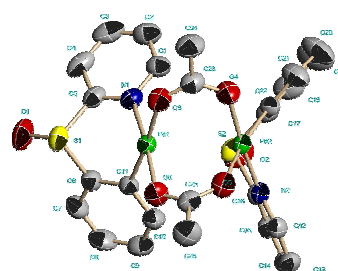
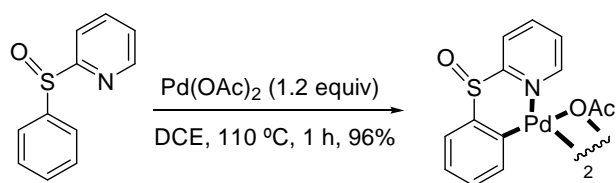
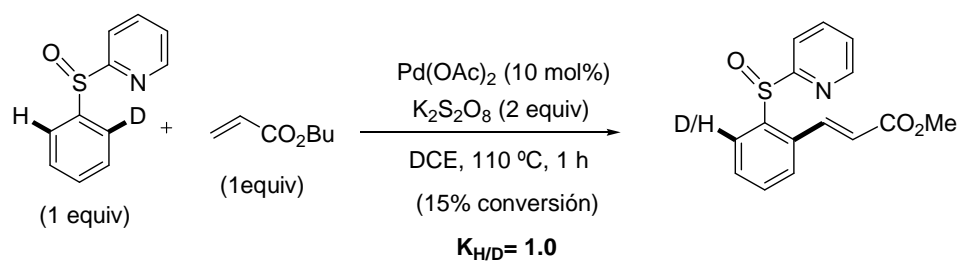


4. Esta metodología se ha aplicado con éxito a la síntesis formal del resveratrol, una sustancia natural con propiedades terapéuticas. La etapa clave consiste en la reacción de olefinación directa del sulfóxido disustituido **396** con el *p*-acetoxi-estireno. La desulfinilación posterior del producto de olefinación conduce al precursor del producto natural **398** que es formalmente el producto de *meta*-olefinación del 1,3-dimetoxibenceno.



5. Estudios mecanísticos basados en estudios cinéticos competitivos con sustratos electrónicamente diferentes, experimentos de marcaje isotópico (medida del efecto isotópico cinético), así como el aislamiento y caracterización del intermedio clave de *orto*-ciclopaladación sugieren un mecanismo de paladación electrófila aromática asistida por coordinación con el grupo *N*-(2-piridil)sulfonilo para la etapa clave de paladación en C2.





CAPÍTULO 5:

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiales y métodos

A. Técnicas generales

Cromatografía

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de gel de sílice (*Merck*-60, 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor soportada sobre aluminio. El análisis de las placas se ha llevado a cabo con una lámpara de UV de 254 y 365 nm y posterior revelado con ácido fosfomolibdico o permanganato potásico.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente y las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen se indican en cada caso.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han realizado en un equipo *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente) o *AC-500* (500 y 125 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado: CDCl_3 (7.26 y 77.0 ppm), $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (2.04 y 29.8, 206.3 ppm).

Para los compuestos que contienen átomos de fluor o fósforo se enumera el listado de picos observados en los espectros de ^{13}C -RMN. Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), q (quintete), etc.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han realizado en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Se han registrado en un espectrómetro *HP 5985* usando técnicas *impacto electrónico* (IE) a 70 eV y *bombardeo con átomos rápidos* (FAB). Pero principalmente se empleó *electrospray* (ESI) como modo de ionización en un espectrómetro *Agilent Technologies*.

Parte experimental

Puntos de fusión

Los puntos de fusión (**pf**) se han determinado en un aparato *Büchi B-450* en tubos capilares abiertos.

B. Disolventes y reactivos

Disolventes

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular (3 ó 4 Å). Previamente el tamiz molecular se activó en un microondas doméstico (500 W, 2 min) y se secó a presión reducida repitiendo este proceso dos veces. Dichos disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante una semana antes de su uso.

Reactivos

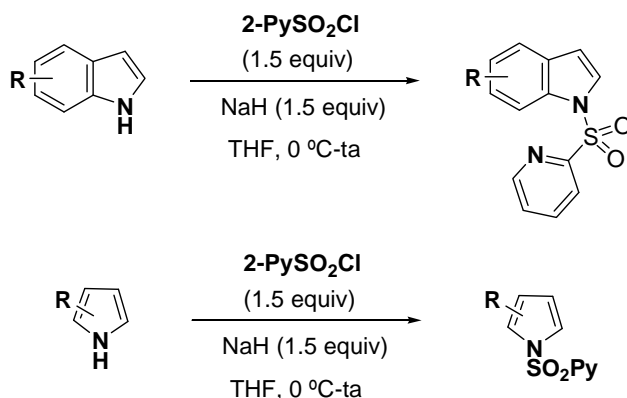
La mayoría de los reactivos comerciales utilizados se adquirieron en *Aldrich* o *Fluka* y se utilizaron sin purificación previa.

Condiciones de reacción

En general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

5.2 Reacción de alquenilación de indoles y pirroles

5.2.1 Procedimiento general para la síntesis de *N*-(2-piridil)sulfonil indoles y pirroles.



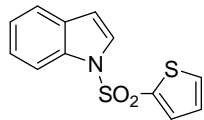
Sobre una disolución del correspondiente indol o pirrol (7.15 mmol) en THF se añade, a 0 °C, hidruro sódico (240 mg, 10.0 mmol) y se deja agitando 30 min. Pasado este tiempo se adiciona el cloruro de 2-piridilsulfonilo y se deja agitando durante toda una noche. A continuación se añaden 5 mL de una disolución de cloruro amónico saturada (5 mL) y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1).

***N*-(4-Toluensulfonil)indol (2).** Siguiendo el procedimiento general pero usando cloruro de tosilo (1.5 equiv) se obtiene el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 71%; **pf** = 85-86 °C. **¹H-RMN:** δ 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 144.9, 135.4, 134.9, 130.8, 129.9 (2C), 126.8 (2C), 126.4, 124.6, 123.3, 121.4, 113.6, 109.1, 21.5. **EMAR (IE⁺):** calculado para C₁₅H₁₄NO₂S (M+H)⁺: 272.0739. Encontrado: 272.0747.

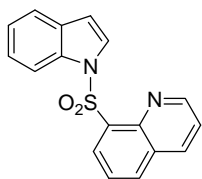
***N*-(4-Nitrofenilsulfonil)indol (3).** Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de nosilo (1.5 equiv) se obtiene el compuesto como un sólido rosa. Rendimiento: 60%; **pf** = 106-109 °C. **¹H-RMN:** δ 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 8.5, 14.2 Hz, 3H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.31 (td, *J* = 6.4, 14.7 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H). **¹³C-RMN:** δ 150.6, 143.4, 134.8, 131.9, 128.0 (2C), 126.0, 125.2, 124.5 (2C), 124.1, 121.8, 113.4, 110.7. **EMAR (FAB⁺):** calculado para C₁₄H₁₀N₂O₄S (M)⁺: 302.0361. Encontrado: 302.0370.

Parte experimental

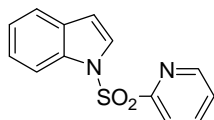
N-(2-Tienilsulfonil)indol (4). Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de tienilsulfonilo (1.5 equiv) se obtiene el compuesto como un sólido gris. Rendimiento: 70%; **pf** = 76-78 °C. **¹H-RMN:** δ 8.02 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (t, *J*= 4.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H). **¹³C-RMN:** δ 138.3, 134.8, 133.5, 133.1, 130.9, 127.5, 126.2, 124.8, 123.7, 121.6, 113.7, 109.0. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₂H₉NO₂S₂ (M+H⁺): 264.0147. Encontrado: 264.0144.



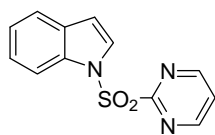
N-(8-Quinolilsulfonil)indol (5). Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de 8-quinolilsulfonilo (1.5 equiv) se obtiene el compuesto como un sólido amarillo. Rendimiento: 62%; **pf** = 178-180 °C. **¹H-RMN:** δ 8.85 (dd, *J*= 1.7, 4.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J*= 1.4, 7.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*= 3.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*= 1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*= 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*= 0.8, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.39 (1.4, 6.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*= 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.49 (dd, *J*= 0.6, 3.7 Hz, 1H). **¹³C-RMN:** δ 151.4, 143.9, 136.2, 135.6, 134.8, 134.7, 132.0, 130.6, 129.5, 129.0, 125.2, 123.8, 122.8, 122.4, 121.1, 113.5, 106.2. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₇H₁₂N₂O₂S. (M+H⁺): 309.0692. Encontrado: 309.0688.



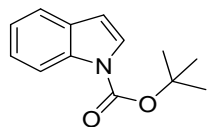
N-(2-Piridilsulfonil)indol (6). Se obtiene a partir de indol como un sólido blanco. Rendimiento: 76%; **pf** = 60-62 °C. **¹H-RMN:** δ 8.63 (d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.91 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*= 4.8, 7.1 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 6.72 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H). **¹³C-RMN:** δ 155.4, 150.5, 138.1, 135.0, 130.8, 127.6, 127.3, 124.5, 123.5, 122.3, 121.4, 113.7, 108.9. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₃H₁₁N₂O₂S (M+H⁺): 259.0541. Encontrado: 259.0538.



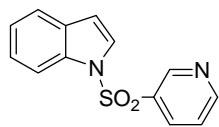
N-(2-Pirimidinilsulfonil)indol (7). Siguiendo el procedimiento general usando fluoruro de 2-pirimidilsulfonilo (1.5 equiv) se obtiene el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 64%; **pf** = 90-92 °C. **¹H-RMN:** δ 8.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.28 (d, *J*= 3.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (t, *J*= 4.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=3.5 Hz, 1H). **¹³C-RMN:** δ 158.1 (2C), 157.8, 135.4, 131.4, 125.9, 123.7, 122.1, 120.9, 116.3, 116.1, 106.9. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₂H₁₀N₃O₂S (M+H⁺): 260.0494. Encontrado: 260.0489.



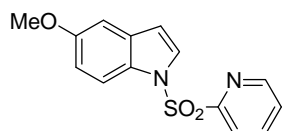
tert-Butil-1-carboxilateindol (8). Aceite amarillo. Rendimiento: 96%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*= 3.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.57 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 149.8, 135.2, 130.6, 125.9, 124.2, 122.6, 120.9, 115.2, 107.3, 83.6, 28.2 (3C). **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₃H₁₆NO₂ (M+H)⁺: 218.1175. Encontrado: 218.1181.



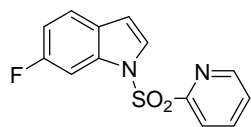
N-(3-Piridilsulfonil)indol (17). Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de 3-piridilo (1.5 equiv) se obtiene el compuesto como un sólido amarillo. Rendimiento: 73%; **pf** = 103-105 °C. ¹H-RMN: δ 9.07 (dd, *J*= 2.2 Hz, 1H), 8.74 (dd, *J*= 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.11 (td, *J*= 1.7, 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.71 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H). ¹³C-RMN: δ 154.3, 147.5, 134.9, 134.8, 134.3, 130.9, 126.0, 125.1, 123.9, 123.7, 121.7, 113.5, 110.4. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₃H₁₁N₂O₂S (M+H)⁺: 259.0541. Encontrado: 259.0538.



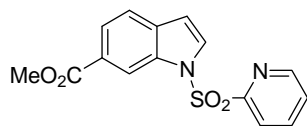
N-(2-Piridilsulfonil)-5-metoxindol (47). Sólido blanco. Rendimiento: 85%; **pf** = 96-98 °C. ¹H-RMN: δ 8.61 (cd, *J*= 0.9, 4.6 Hz, 1H), 8.11 (td, *J*= 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J*= 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*= 3.8, 7.5 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J*= 1.1, 4.6, 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*= 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J*= 0.8, 3.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 156.6, 155.3, 150.4, 138.1, 131.8, 129.6, 128.1, 127.6, 122.2, 114.5, 113.6, 109.0, 103.7, 55.6. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₄H₁₃N₂O₂S (M+H)⁺: 273.0698. Encontrado: 273.0687.



N-(2- Piridilsulfonil)-6-fluoroindol (48). Sólido blanco. Rendimiento: 82%; **pf** = 105-107 °C. ¹H-RMN: δ 8.64 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J*= 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*= 2.1, 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*= 3.7 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.03 (dt, *J*= 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*= 3.7 Hz, 1H). ¹³C-RMN: δ 162.4, 159.2, 155.3, 150.6, 138.2, 135.2 (d, *J*_F= 12.7Hz), 127.7, 122.3, 122.1, 122.0, 112.1 (d, *J*_F= 24.8 Hz), 108.5, 101.2 (d, *J*_F= 27.6 Hz). **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₃H₁₀FN₂OS (M+H)⁺: 277.0447. Encontrado: 277.0430.



N-(2- Piridilsulfonil)-6-metoxycarbonilindol (49). Sólido blanco. Rendimiento: 79%; **pf** = 147-149 °C. ¹H-RMN: δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (d, *J*= 4.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.90-8.0 (m, 2H), 7.87 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*= 4.7, 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 167.2, 155.3,

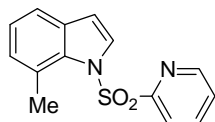


Parte experimental

150.6, 138.3, 134.6, 134.5, 130.4, 127.8, 126.5, 124.6, 122.4, 121.1, 115.4, 108.6, 52.2.

EMAR (FAB⁺): calculado para C₁₅H₁₃N₂O₄S (M+H)⁺: 317.0596. Encontrado: 317.0585.

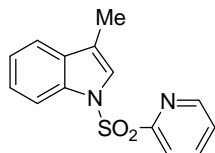
N-(2-Piridilsulfonil)-7-metilindol (50). Sólido rojo. Rendimiento: 71%; **pf** = 50-52 °C. **¹H-**



RMN: δ 8.59 (dd, *J* = 0.9, 4.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 1.7, 6.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 1.1, 4.6, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). **¹³C-RMN**:

δ 157.0, 150.3, 138.2, 134.9, 132.9, 130.0, 128.2, 127.4, 124.6, 123.8, 122.0, 119.4, 108.8, 21.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₄H₁₃N₂O₂S (M+H)⁺: 273.0698. Encontrado: 273.0682.

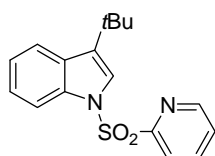
N-(2-Piridilsulfonil)-3-metilindol (51). Sólido blanco. Rendimiento: 78%; **pf** = 103-105 °C.



¹H-RMN: δ 8.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 3H), 2.30 (s, 3H).

¹³C RMN: δ 155.4, 150.4, 138.1, 135.3, 131.9, 127.5, 124.6, 123.9, 123.2, 122.2, 119.4, 118.4, 113.8, 9.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₄H₁₃N₂O₂S (M+H)⁺: 273.0698. Encontrado: 273.0687.

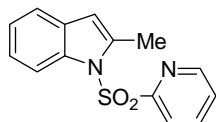
N-(2-Piridilsulfonil)-3-tertbutilindol (52). Sólido amarillo. Rendimiento: 66%; **pf** = 144-



146 °C. **¹H-RMN**: δ 8.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 4.0, 11.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). **¹³C-RMN**: δ 155.6, 150.4, 138.0, 138.1, 136.2, 132.2, 129.8, 127.4, 124.0, 122.7, 122.2, 121.9, 121.8, 114.1, 31.8, 30.0.

EMAR (ESI⁺): calculado para C₁₇H₁₉N₂O₂S (M+H)⁺: 315.1162. Encontrado: 315.1158.

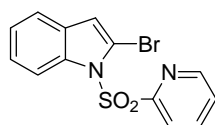
N-(2-Piridilsulfonil)-2-metilindol (53). Sólido blanco. Rendimiento: 65%; **pf** = 89-91 °C.



¹H-RMN: δ 8.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 1.4, 7.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 2.79 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.0, 150.4, 139.0, 138.1, 136.8, 129.9, 127.5, 123.6, 122.0, 114.4, 109.4,

15.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₄H₁₃N₂O₂S (M+H)⁺: 273.0698. Encontrado: 273.0687.

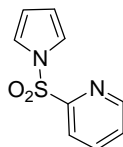
N-(2-Piridilsulfonil)-2-bromoindol (122). Se obtiene a partir de indol como un sólido



marrón. Rendimiento: 76%; **pf** = 50-52 °C. **¹H-NMR**: δ 8.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.0, 4.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 6.76 (s, 1H). **¹³C-NMR**: δ 155.7, 150.4, 138.1,

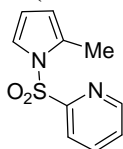
138.0, 129.5, 127.8, 124.9, 124.0, 122.7, 119.9, 115.4, 114.9, 110.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₃H₁₀BrN₂O₂S (M+H)⁺: 336,9646. Encontrado: 336,9641.

N-(2-Piridilsulfonil)pirrol (69). Sólido amarillo. Rendimiento: 86%; **pf** = 101-103 °C. **¹H-**



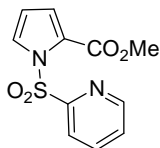
RMN: δ 8.73 (m, 1H), 8.07 (td, *J* = 1.0, 7.9 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 1.2, 4.7, 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.32 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H). **¹³C-RMN**: δ 156.0, 150.5, 138.4, 127.7, 122.0, 121.6 (2C), 113.7 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₉H₉N₂O₂S (M+H)⁺: 209.0379. Encontrado: 209.3070.

N-(2-Piridilsulfonil)-2-metilpirrol (88). Sólido blanco. Rendimiento: 67%; **pf** = 80-82 °C.



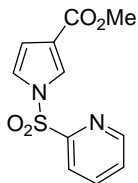
¹H-RMN: δ 8.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.0 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.5 (dt, *J* = 1.1, 4.7, 7.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.16 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 2.42 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.4, 150.6, 138.2, 131.9, 127.5, 122.6, 122.0, 113.3, 111.5, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₀H₁₀N₂O₂S (M+H)⁺: 223.0536. Encontrado: 223.0539.

N-(2-Piridilsulfonil)-2-metoxycarbonilpirrol (89). Sólido blanco. Rendimiento: 77%; **pf** =



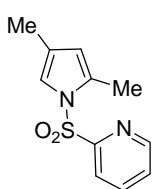
103-105 °C. **¹H-RMN**: δ 8.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 1.1, 4.7, 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.9, 3.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.3, 3.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 159.2, 156.1, 149.9, 137.9, 130.4, 127.6, 124.9, 123.6 (2C), 110.7, 51.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₁H₁₁N₂O₄S (M+H)⁺: 267.0440. Encontrado: 267.0445.

N-(2-Piridilsulfonil)-3-metoxycarbonilpirrol (90). Sólido blanco. Rendimiento: 81%; **pf** =



98-100 °C. **¹H-RMN**: δ 8.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 2.5, 3.0 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.78 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 163.8, 155.3, 150.8, 138.6, 128.2, 126.1, 122.3, 122.1, 120.8, 113.4, 51.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₁H₁₁N₂O₄S (M+H)⁺: 267.0440. Encontrado: 267.0445.

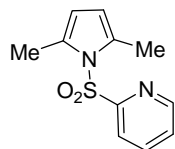
N-(2-Piridilsulfonil)-2,4-dimetilpirrol (91). Sólido naranja oscuro. Rendimiento: 79%; **pf** =



73-75 °C. **¹H-RMN**: δ 8.69 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.88-7.97 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 1.0, 5.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.6, 150.5, 138.2, 131.9, 127.4, 122.2, 121.9, 119.3, 115.9, 13.8, 11.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₁H₁₂N₂O₂S (M+H)⁺: 237.0698. Encontrado: 237.0684.

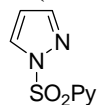
Parte experimental

***N*-(2-Piridilsulfonil)-2,5-dimetilpirrol (92).** Sólido blanco. Rendimiento: 75%; **pf** = 108-



110 °C. ¹H-RMN: δ 8.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.48 (ddd, *J* = 1.7, 4.7, 6.5 Hz), 5.85 (s, 2H), 2.44 (s, 6H). ¹³C-RMN: δ 157.1, 150.6, 138.1, 133.0 (2C), 127.3, 121.5, 111.7 (2C), 15.6 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₁H₁₂N₂O₂S (M+H⁺): 237.0692. Encontrado: 237.0688.

***N*-(2-Piridilsulfonil)pirazol (105).** Siguiendo el procedimiento general y usando pirazol se

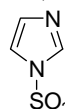


obtiene el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 79%; **pf** = 145-147 °C.

¹H-RMN: δ 8.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 7.98 (dt, *J* = 1.6, 7.7 Hz), 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz), 7.55 (ddd, *J* = 0.8, 4.5, 7.6 Hz), 6.46 (dd, *J* = 1.7, 2.8 Hz, 1H).

¹³C-RMN: δ 154.5, 150.6, 145.9, 138.4, 133.1, 128.1, 123.8, 109.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₈H₈N₃O₂S (M+H⁺): 210.0337. Encontrado: 210.0328.

***N*-(2-Piridilsulfonil)imidazol (106).** Siguiendo el procedimiento general usando imidazol se



obtiene el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 89%; **pf** = 121.123 °C.

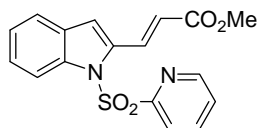
¹H-RMN: δ 8.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 7.98 (dt, *J* = 1.5, 7.8 Hz), 7.58 (ddd, *J* = 0.9, 4.4, 7.5 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.10 (s, 1H). ¹³C-RMN: δ 155.2,

150.9, 138.6, 137.8, 131.2, 128.3, 122.3, 118.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₈H₈N₃O₂S (M+H⁺): 210.0337. Encontrado: 210.0330.

5.2.2 Procedimiento general para la reacción de C–H alquienilación

Se carga un tubo sellado con el correspondiente *N*-(2-piridil)sulfonilindol o pirrol (0.1 mmol), PdCl₂(CH₃CN)₂ (2.6 mg, 10 mol%) y Cu(OAc)₂·H₂O (0.1-0.2 mmol, 1-2 equiv, especificado para caso). Se establece atmósfera inerte y después se adicionan 1 mL de DMA y el correspondiente alqueno (0.2-0.5 mmol, 2-5 equiv, especificado para caso). La solución se calienta a 110 °C durante 8-24 h (indicado para cada caso). Pasado este tiempo, se retira de la fuente de calor y se deja llegar a temperatura ambiente. La disolución se diluye con AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano: AcOEt 9:1).

3-[*N*-(2-Piridilsulfonil)indol-2-il]acrilato de metilo (10). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (1



equiv) y acrilato de metilo (2 equiv) durante un tiempo de reacción de 8 h obteniéndose el compuesto como un sólido amarillo. Rendimiento: 75%; **pf** = 197-199 °C. ¹H-RMN: δ 8.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H), 8.11 (d,

$J=7.8$ Hz, 1H), 7.92 (dt, $J=1.0$, 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=4.8$, 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.45 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.7, 155.6, 150.5, 138.1, 138.0, 137.2, 134.5, 129.1, 127.7, 126.0, 124.2, 122.1, 121.4, 120.5, 115.1, 111.5, 51.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 343.0753. Encontrado: 343.0756.

3-[N-(2-Piridilsulfonil)indol-2-il]acrilato de butilo (19). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 equiv) y acrilato de butilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 18 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 72%; **pf** = 92-94 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.45 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (dt, $J=1.6$, 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J=0.9$, 4.7, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dt, $J=1.3$, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.33 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.66 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.4, 155.7, 150.4, 138.1 (2C), 137.2, 134.2, 129.1, 127.6, 126.0, 124.2, 122.1, 121.4, 120.9, 115.1, 111.3, 64.6, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 407.1041. Encontrado: 407.1054.

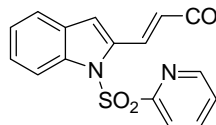
3-[N-(2-Piridilsulfonil)indol-2-yl]acrilato de *t*-butilo (20). Se usó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 equiv) y acrilato de *t*-butilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 18 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 78%; **pf** = 115-117 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.42 (dd, $J=0.9$, 4.1 Hz, 1H), 8.23 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=0.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.25 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 165.5, 155.7, 150.5, 138.1 (2C), 137.4, 133.2, 129.3, 127.7, 125.8, 124.1, 122.9, 121.3, 115.1, 111.5, 80.7, 28.3 (3C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 407.1041. Encontrado: 407.1032.

(E)-2-[N-(2-Piridilsulfonil)indol-2-il]vinilfosfonato de dimetilo (21). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y vinil fosfonato (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite naranja. Rendimiento: 62%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.52 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 8.03-8.16 (m, 2H), 7.86 (dt, $J=1.5$, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=4.7$, 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.22 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 155.6, 150.4, 138.5 (d, $J_p=30.8$ Hz), 138.1, 137.9 (d, $J_p=7.8$ Hz), 137.7, 129.0, 127.7, 126.0, 124.2,

Parte experimental

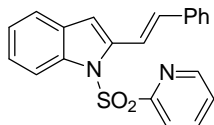
122.1, 121.5, 117.5 (d, $J_p = 190.1$ Hz), 115.0, 111.2 (d, $J_p = 2.2$ Hz), 52.9, 52.8. **EMAR** (**ESI**⁺): calculado para $C_{17}H_{18}N_2O_5PS$ ($M+H^+$): 393.0674. Encontrado: 393.0671.

3-[N-(2-Piridilsulfonil)indol-2-il] acrilamida de N,N-dimetilo (22). Se utilizó



$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (2 equiv) y acrilamida de dimetilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco y rendimiento de 45 % para una conversión de 77 %. (83% de rendimiento considerando el producto de partida recuperado); **pf** = 183-185 °C. **¹H-RMN**: δ 8.53(ddd, $J = 0.8, 1.7, 4.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 0.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 0.9, 4.8$ Hz, 1H), 8.09 (td, $J = 0.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (dt, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 2.9, 6.5, 9.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.2, 155.9, 150.4, 138.1, 138.0 (2C), 131.5, 129.1, 127.6, 125.5, 124.0, 122.2, 121.1, 121.0, 115.1, 110.2, 37.6, 35.8. **EMAR** (**ESI**⁺): calculado para $C_{18}H_{18}N_3O_2S$ ($M+H^+$): 356.1069. Encontrado: 356.1065.

2-Estiril-N-(2-piridilsulfonil)indol (23). Se utilizó $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (2 equiv) y estireno (5

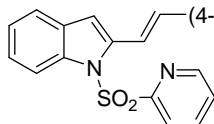


equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 85%; **pf** = 125-127 °C. **¹H-RMN**:

δ 8.43 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.40-7.50

(m, 2H), 7.38 (dd, $J = 1.4, 7.0$, 1H), 7.11-7.31 (m, 6H), 6.95 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H). **¹³C-RMN**: δ 155.9, 150.3, 140.2, 138.0, 137.6, 136.9, 132.2, 129.8, 128.8 (2C), 128.2, 127.5, 126.9 (2C), 124.6, 124.0, 122.1, 120.6, 118.7, 115.0, 107.8. **EMAR** (**ESI**⁺): calculado para $C_{21}H_{17}N_2O_2S$ ($M+H^+$): 361.1011. Encontrado: 361.1018.

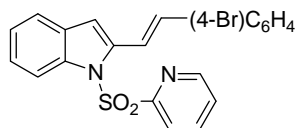
2-[(E)-(4-Fluorostiril)]-N-(2-piridilsulfonil)indol (24). Se utilizó $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (2 equiv)



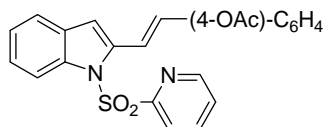
y 4-fluorostireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el producto como un aceite naranja. Rendimiento: 68%. **¹H-RMN**: δ 8.46 (dd, $J = 0.8, 4.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (td, $J = 1.0, 7.9$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J = 1.7, 6.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 1.0, 4.7$, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.0 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H).

¹³C-RMN: δ 161.0, 155.9, 150.3, 140.2, 138.0, 137.5, 133.1, 130.9, 129.8, 128.5, 128.4, 127.5, 124.7, 124.0, 122.1, 120.6, 118.6, 115.9, 115.6, 115.0, 107.7. **EMAR** (**ESI**⁺): calculado para $C_{21}H_{16}FN_2O_2S$ ($M+H^+$): 379.0917. Encontrado: 379.0901.

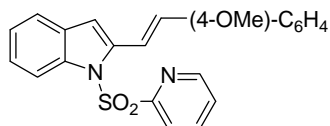
2-[(E)-4-Bromoestiril]-N-(2-piridilsulfonil)indol (25). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y 4-bromoestireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite naranja. Rendimiento: 74%. ¹H-RMN: δ 8.45 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.12-7.25 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H). ¹³C-RMN: δ 155.9, 150.3, 149.9, 138.0, 137.5, 135.9, 131.9 (2C), 130.7, 129.7, 128.3 (2C), 127.5, 124.8, 124.0, 122.0, 120.0, 120.1, 119.5, 115.0, 108.0. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₁H₁₆BrN₂O₂S (M+H)⁺: 439.0116. Encontrado: 439.0112.



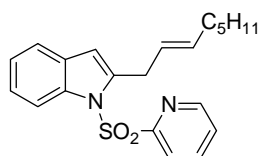
2-[(E)-(4-Acetoxyestiril)-N-(2-piridilsulfonil)indol (26). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y 4-acetoxyestireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite marrón. Rendimiento: 75%. ¹H-RMN: δ 8.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 1.0, 4.7 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.24 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 169.4, 155.9, 150.5, 150.3, 140.0, 138.0, 137.6, 134.7, 131.0, 129.8, 127.9 (2C), 127.5, 124.7, 124.0, 122.0, 121.9 (2C), 120.6, 119.0, 115.0, 107.8, 21.2. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₃H₁₉N₂O₄S (M+H)⁺: 419.1066. Encontrado: 419.1079.



2-(4-Metoxistiril)-N-(2-piridilsulfonil)indol (27). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y 4-metoxiestireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite naranja. Rendimiento: 80%. ¹H-RMN: δ 8.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.903 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.75 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 159.8, 156.0, 150.3, 140.62, 137.9, 137.6, 131.9, 129.9, 129.8, 128.2 (2C), 127.4, 124.4, 123.9, 122.0, 120.4, 116.5, 115.0, 114.2 (2C), 107.2, 55.4. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₂H₁₉N₂O₃S (M+H)⁺: 391.1116. Encontrado: 391.1075.



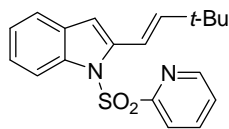
2-[(E)-oct-2-enil]-N-(2-Piridilsulfonil)indol (28). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y 1-octeno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite incoloro. Rendimiento: 56%. ¹H-RMN: δ 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.0-8.09 (m, 2H), 7.83 (dt, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 6.40 (s, 1H),



Parte experimental

5.62-5.71 (m, 2H), 3.88 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 6H), 0.86-0.92 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 156.1, 150.4, 142.8, 137.9, 137.0, 134.1, 129.8, 127.3, 125.5, 124.6, 123.5, 121.9, 120.1, 114.6, 108.7, 32.5, 32.3, 31.5, 29.1, 22.6, 14.1. **EMAR (ESI^+)**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 369.1637. Encontrado: 369.1612.

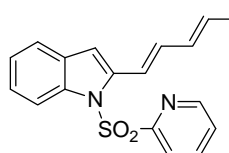
2-[(*E*)-3,3-Dimetilbut-1-enil]-*N*-(2-Piridilsulfonil)indol (29). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2



equiv) y dimetilbut-1-eno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite naranja. Rendimiento: 57%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.46 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J=1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (m,

2H), 7.11-7.26 (m, 2H), 6.85 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.03 (d, $J=16.0$), 1.05 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 156.2, 150.2, 146.5, 140.7, 137.7, 137.6, 129.8, 127.3, 124.2, 123.7, 122.1, 120.2, 115.8, 115.0, 107.0, 33.8, 29.4 (3C). **EMAR (ESI^+)**: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 341.1324. Encontrado: 341.1318.

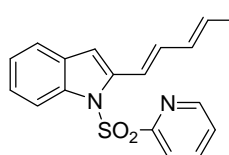
(2*E*,4*E*)-5-[*N*-(2-piridilsulfonil)-indol-2-il]penta-2,4-dienoato de metilo (30). Se utilizó



$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y penta-2,4-dienoato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 20 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja oscuro. Rendimiento: 68%;

pf = 154-156 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.47 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.78 (dt, $J=1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 3H), 7.10-7.30 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (dd, $J=11.4, 15.3$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.3, 155.7, 150.4, 144.4, 138.7, 138.0, 137.8, 129.7, 129.4, 129.0, 127.6, 125.5, 124.2, 122.0, 121.7, 121.0, 115.0, 109.7, 51.6. **EMAR (ESI^+)**: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 369.0909. Encontrado: 369.0905.

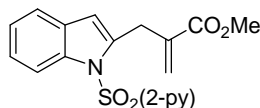
2-[(1*E*,3*E*)-4-fenilbuta-1,3-dienil]-*N*-(2-piridilsulfonil)indol (31). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$



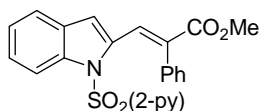
(2 equiv) y 4-fenilbuta-1,3-dieno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite naranja.

Rendimiento: 65%. $^1\text{H-RMN}$ (**benceno d_6**): δ 8.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05-7.40 (m, 7H), 7.04 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.96 (c, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.65-6.73 (m, 2H), 6.58 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 6.22 (ddd, $J=0.8, 4.6, 7.6$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (**benceno d_6**): δ 156.5, 150.0, 141.0, 138.4, 137.5, 137.3, 134.1, 132.9, 130.4, 129.6, 128.8 (2C), 127.4, 127.0 (2C), 126.8, 124.8, 124.2, 122.9, 121.7, 120.8, 115.6, 107.9. **EMAR (ESI^+)**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 387.1167. Encontrado: 387.1164.

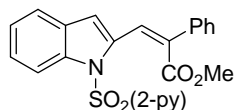
2-[[N-(2-Piridilsulfonil)indol-2-il]metil]acrilato de metilo (32). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y metacrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite naranja. Rendimiento: 72%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, J =1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.63 (d, J = 1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.2, 155.9, 150.3, 140.0, 137.9, 137.7, 137.1, 129.6, 127.5, 127.4, 124.0, 123.6, 122.0, 120.3, 114.7, 110.2, 52.0, 31.4. **EMAR (ESI^+)**: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 357.0909. Encontrado: 357.0904.



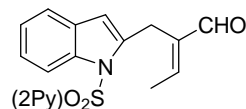
(E)-2-Fenil-3-[N-(2-Piridilsulfonil)indol-2-il] acrilato de metilo (33). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y fenilacrilato de metilo (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 51%; **pf** = 113-115 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.61 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07-8.16 (m, 2H), 7.91 (dt, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.478 (dd, J = 5.3, 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.11-7.27 (m, 4H), 5.96 (s, 1H), 3.83 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.6, 155.8, 150.4, 138.1, 137.1, 136.2, 135.8, 133.7, 130.1, 129.6 (2C), 129.3, 128.6 (2C), 128.1, 127.7, 125.8, 124.0, 122.3, 121.5, 115.2, 114.8, 52.5. **EMAR (ESI^+)**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 419.1066. Encontrado: 419.1042.



(Z)-2-Fenil-3-[N-(2-piridilsulfonil)indol-2-il] acrilato de metilo (33). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y fenilacrilato (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 69%; **pf** = 103-105 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.7, 2H), 7.20-7.48 (m, 7H), 6.78 (s, 1H), 3.60 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 169.4, 155.7, 150.2, 138.0, 137.5, 136.8, 136.2, 135.7, 129.5, 128.9 (2C), 128.8, 127.5, 126.6 (2C), 125.4, 124.0, 122.5, 121.1, 120.6, 115.1, 111.7, 52.3. **EMAR (ESI^+)**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 419.1066. Encontrado: 419.1032.



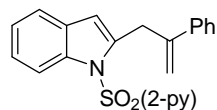
(E)-2-[[N-(2-piridilsulfonil)-indol-2-il]metil]but-2-enal (34). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 equiv) y etilacroleína (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 18 h obteniéndose el compuesto como un aceite naranja. Rendimiento: 70%. $^1\text{H-RMN}$: δ 9.61 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.05-8.20 (m, 2H), 7.90 (dt, J =0.8, 6.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.7, 7.3 Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 3H), 7.0 (c, J = 6.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.09 (d, J = 6.9, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 193.6, 155.9, 152.6, 150.3, 141.3, 139.4, 138.1, 137.1, 129.6, 127.6, 123.9,



Parte experimental

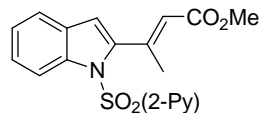
123.6, 122.0, 120.2, 114.5, 108.4, 23.8, 15.1. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₈H₁₇N₂O₃S (M+H⁺): 341.0960. Encontrado: 341.0950.

2-(2-Fenilalil)-N-(2-piridilsulfonil)indol (35). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y metilestireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite naranja. Rendimiento: 71%.



¹H-RMN: δ 8.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (dt, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 1.2, 4.6 Hz, 1H), 7.05-7.35 (m, 6H), 6.24 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H). **¹³C-RMN**: δ 156.1, 150.4, 144.2, 141.2, 140.1, 138.0, 136.9, 129.8, 128.3 (2C), 127.6, 127.5, 126.1 (2C), 123.7, 123.5, 122.1, 120.3, 115.7, 114.4, 110.4, 35.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₁₉N₂O₂S (M+H⁺): 375.1167. Encontrado: 375.1170.

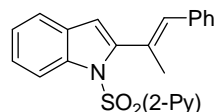
(E)-3-[[N-(2-Piridilsulfonil)]indol-2-yl]but-2-enoato de metilo (36). Se utilizó



Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y metilacrilato (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 30 h obteniéndose el compuesto como un sólido amarilleno. Rendimiento: 60%; **pf** = 98-100 °C. **¹H-RMN**: δ 8.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.1, 4.7 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.5, 154.9, 150.1, 149.1, 144.6, 138.1, 137.7, 130.0, 127.5, 125.3, 124.4, 122.2, 121.1, 120.2, 115.9, 112.6, 51.2, 21.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₈H₁₇N₂O₄S (M+H⁺): 357.0909. Encontrado: 357.0904.

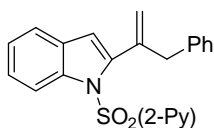
2-[(E)-2-Fenil-1-metiletenil]-N-(2-piridilsulfonil)indol (37) y 2-(1-benciletenil)-N-(2-piridilsulfonil)indol (38). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y metilestireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 30 h. Rendimiento: 68% (**37** + **38**). La mezcla pudo ser parcialmente separada por cromatografía en columna (*n*-hexano: AcOEt 95:5).

37: Aceite transparente. **¹H-RMN**: δ 8.40 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80

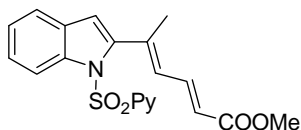


(d, 7.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.10-7.45 (m, 9H), 6.46 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 155.7, 149.9, 146.4, 138.0, 137.5, 137.2, 131.8, 130.2, 129.1 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.3, 127.1, 124.6, 124.1, 122.6, 120.6, 116.0, 110.4, 20.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₁₉N₂O₂S (M+H⁺): 375.1167. Encontrado: 375.1159.

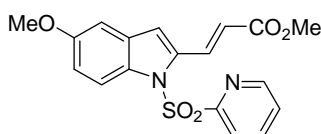
38: Aceite naranja. ¹H-RMN: δ 8.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (dt, 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 9H), 6.46 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H). ¹³C-RMN: δ 155.4, 150.0, 143.0, 142.5, 139.2, 137.6 (2C), 130.1, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 127.3, 126.2, 124.6, 124.0, 122.2, 120.6, 118.6, 115.7, 112.2, 43.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₁₉N₂O₂S (M+H⁺): 375.1167. Encontrado: 375.1166.



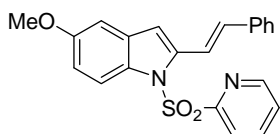
(2E,4E)-5-[N-(2-piridilsulfonil)-indol-2-yl]hexa-2,4-dienoato de metilo (39). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y sorbato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite amarillento. Rendimiento: 60%. ¹H-RMN: δ 8.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.15-7.32 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 167.4, 155.3, 150.0, 145.1, 139.9, 139.0, 138.2, 137.5, 130.2, 128.8, 127.3, 125.1, 124.3, 122.2, 122.1, 120.8, 116.1, 112.1, 51.5, 19.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₁₉N₂O₄S (M+H⁺): 383.1060. Encontrado: 383.1068.



(E)-3-[5-Metoxi-N-(2-piridilsulfonil)indol-2-il]acrilato de metilo (54). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y acrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 20 h obteniéndose el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 73%; **pf** = 172-174 °C. ¹H-RMN: δ 8.51 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.98-8.05 (m, 2H), 7.84 (dt, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 166.7, 156.9, 155.6, 150.4, 138.0, 137.8, 134.4, 132.8, 130.1, 127.6, 122.0, 120.3, 116.1, 115.4, 111.5, 103.1, 55.6, 51.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₈H₁₇N₂O₅S (M+H⁺): 373.0858. Encontrado: 373.0853.



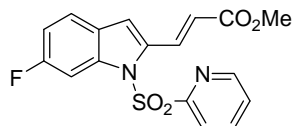
2-Estiril-5-Metoxi-N-(2-piridilsulfonil)indol (55). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido amarillento. Rendimiento: 97%; **pf** = 163-165 °C. ¹H-RMN: δ 8.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.05-7.40 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 156.8, 155.9, 150.3, 140.9, 137.9, 136.9, 132.2 (2C), 132.0, 130.8, 128.8, 128.2, 127.4, 126.9 (2C), 122.0, 118.7, 116.0, 113.4,



Parte experimental

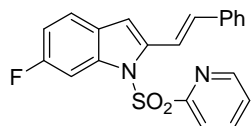
107.8, 102.9, 55.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₁₉N₂O₃S (M+H⁺): 391.1116. Encontrado: 391.1099.

(E)-3-[6-Fluoro-N-(2-piridilsulfonil)indol-2-il]acrilato de metilo (56). Se utilizó



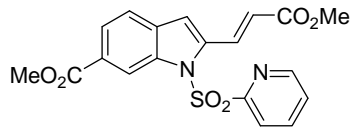
Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y acrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 20 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 85%; **pf** = 151-153 °C. **¹H-RMN**: δ 8.54 (d, *J*= 4.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*= 15.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.80-7.95 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 6.37 (d, *J*= 15.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.6, 163.1, 159.9, 155.5, 150.6, 138.4 (d, *J*_F= 12.7 Hz), 138.2, 137.5 (d, *J*_F= 4.4 Hz), 134.1, 127.8, 122.6, 122.1, 120.3, 112.9 (d, *J*_F= 24.2 Hz), 110.8 (d, *J*_F= 1.7 Hz), 102.6 (d, *J*_F= 29.1 Hz), 51.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₇H₁₄FN₂O₂S (M+H⁺): 361.0658. Encontrado: 361.0659.

2-Estiril-6-fluoro-N-(2-piridilsulfonil)indol (57). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y



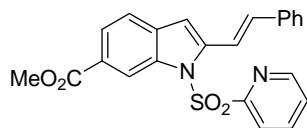
estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido amarillo. Rendimiento: 95%; **pf** = 133-135 °C. **¹H-RMN**: δ 8.46 (d, *J*= 4.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, 2.0, 10.3 Hz, 1H), 7.65-7.80 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 5H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.76 (s, 1H). **¹³C-RMN**: δ 162.4, 159.2, 155.8, 150.4, 140.6 (d, *J*= 4.4 Hz), 138.1, 137.8 (d, *J*= 12.7 Hz), 136.8, 132.1, 128.8 (2C), 128.2, 127.6, 126.9 (2C), 122.1, 121.1 (d, *J*_F= 9.9 Hz), 118.4, 112.3 (d, *J*_F= 24.2 Hz), 107.2, 102.6 (d, *J*_F= 29.7 Hz). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₁H₁₆FN₂O₂S (M+H⁺): 379.0917. Encontrado: 379.0899.

(E)-3-[6-Metoxycarbonil-N-(2-piridilsulfonil)indol-2-il]acrilato de metilo (58). Se utilizó

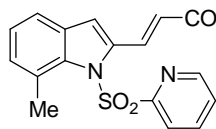


Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y acrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 20 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 76%; **pf** = 160-162 °C. **¹H-RMN**: δ 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*= 15.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.48 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*= 4.6, 7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.37 (d, *J*= 15.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 167.1, 166.4, 155.5, 150.6, 140.1, 138.3, 137.5, 134.0, 132.6, 127.9, 127.5, 125.3, 122.2, 121.8, 121.1, 116.7, 110.7, 52.3, 52.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₁₇N₂O₆S (M+H⁺): 401.0807. Encontrado: 401.0803.

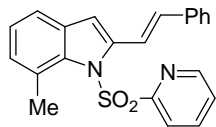
2-Estiril-6-metoxycarbonil-N-(2-piridilsulfonil)indol (59). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 81%; **pf** = 129-131 °C. ¹H-RMN: δ 8.76 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.85 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.15-7.35 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.84 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 167.4, 155.8, 150.4, 143.3, 138.2, 137.0, 136.6, 133.2, 130.2, 130.1, 128.8 (2C), 128.5, 127.6, 127.1 (2C), 125.2, 122.1, 120.2, 118.2, 116.6, 107.2, 52.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₃H₁₉N₂O₄S (M+H⁺): 419.1066. Encontrado: 419.1062.



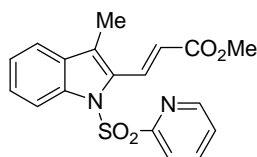
(E)-3-[7-Metil-N-(2-piridilsulfonil)indol-2-il]acrilato de metilo (60). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y acrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 20 h obteniéndose el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 70%; **pf** = 142-144 °C. ¹H-RMN: δ 8.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.39 (ddd, *J* = 1.2, 4.7, 6.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 1.0, 6.9 Hz, 1H), 7.0-7.10 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 166.9, 155.8, 150.0, 139.8, 139.6, 137.8, 135.8, 131.9, 130.1, 127.7, 127.5, 125.2, 122.2, 119.4, 118.7, 115.5, 51.8, 22.1. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₈H₁₇N₂O₄S (M+H⁺): 357.0909. Encontrado: 357.0903.



2-Estiril-7-Metil-[N-(2-piridilsulfonil)]indol (61). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 85%; **pf** = 134-136 °C. ¹H-RMN: δ 8.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.05-7.35 (m, 6H), 6.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.60 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 155.8, 159.7, 142.3, 139.6, 137.4, 136.9, 133.0, 130.6, 128.8 (2C), 128.7, 128.3, 128.1, 127.2, 126.8 (2C), 125.1, 122.31, 120.1, 118.4, 111.6, 22.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₁₈N₂O₂S (M+H⁺): 375.1145. Encontrado: 375.1148.



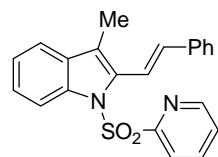
(E)-3-[3-Metil-N-(2-piridilsulfonil)indol-2-yl]acrilato de metilo (62). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y acrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 20 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 81%; **pf** = 159-161 °C. ¹H-RMN: δ 8.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 3H), 6.07 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).



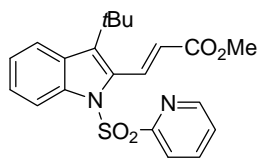
Parte experimental

^{13}C -RMN: δ 166.8, 155.6, 150.4, 137.9, 137.0, 134.8, 132.4, 131.1, 127.5, 126.3, 123.9, 122.3 (2C), 122.1, 119.7, 115.2, 51.8, 10.8. **EMAR (ESI $^{+}$):** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$): 357.0909. Encontrado: 357.0892.

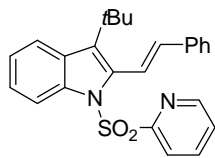
2-Estiril-3-metil-*N*-(2-piridilsulfonil)indol (63). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido amarillento. Rendimiento: 68%; **pf** = 165-167 °C. **^1H -RMN:** δ 8.42 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.15-7.40 (m, 7H), 6.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H). **^{13}C -RMN:** δ 156.0, 150.2, 137.7, 137.1, 136.7, 134.9, 134.5, 131.6, 128.8 (2C), 128.1, 127.3, 126.7 (2C), 125.0, 123.7, 122.2, 119.0 (2C), 118.0, 115.1, 10.6. **EMAR (ESI $^{+}$):** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$): 375.1167. Encontrado: 375.1154.



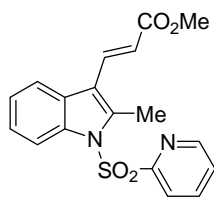
(*E*)-3-[3-*tert*Butil-*N*-(2-piridilsulfonil)indol-2-il]acrilato de metilo (64). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y acrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 20 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 60%; **pf** = 159-161 °C. **^1H -RMN:** δ 8.52 (d, J =4.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J =8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J =16.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.73-7.84 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 3H), 5.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). **^{13}C -RMN:** δ 166.1, 155.5, 150.0, 138.1, 137.6, 137.5, 132.3, 130.5, 130.1, 127.6, 127.3, 124.8, 123.3, 122.6, 122.2, 116.1, 51.8, 33.8, 31.9 (3C). **EMAR (ESI $^{+}$):** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$): 399.1379. Encontrado: 399.1387.



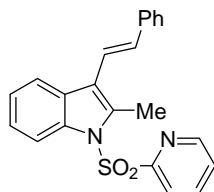
2-Estiril-3-*tert*-butil-*N*-(2-piridilsulfonil)indole (65). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 50%; **pf** = 115-117 °C. **^1H -RMN:** δ 8.55 (d, J =4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.60 (dt, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 9H), 6.03 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H). **^{13}C -RMN:** δ 156.9, 150.1, 137.8 (2C), 137.4, 136.3, 132.3, 129.6, 129.2, 128.7 (2C), 128.3, 127.0, 126.7 (2C), 124, 122.7, 122.5, 122.2, 121.3, 115.5, 33.8, 32.1 (3C). **EMAR (ESI $^{+}$):** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$): 417.1637. Encontrado: 417.1619.



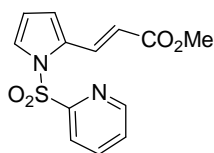
(E)-3-[2-metil-N-(2-piridilsulfonil)indol-3-il]acrilato de metilo (66). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y acrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 47%; 153-155 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.47 (dd, $J=0.8$, 3.8 Hz, 1H), 8.01-8.12 (m, 2H), 7.81 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.37 (ddd, $J=0.7$, 4.7, 7.7 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.43 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.8, 155.8, 150.6, 141.7, 138.1, 136.4, 136.0, 127.7, 127.6, 124.6, 124.3, 121.1, 119.8, 118.0, 115.8, 114.6, 51.6, 13.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 357.0909. Encontrado: 357.0901.



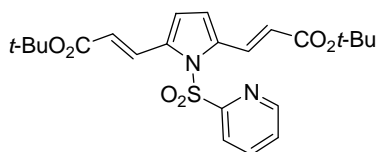
3-Estiril-2-metil-N-(2-piridilsulfonil)indol (67). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite amarillento. Rendimiento: 35%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.74 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.23 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.02 (dt, $J=1.7$, 7.9 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H), 3.02 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 156.0, 150.5, 138.0, 137.8, 136.6, 136.4, 131.1, 128.8, 128.2 (2C), 127.6, 127.4, 126.2 (2C), 124.2, 123.8, 122.0, 119.9, 119.6, 118.1, 114.6, 13.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 375.1167. Encontrado: 375.1147.



(E)-3-[N-(2-piridilsulfonil)pirrol-2-il]acrilato de metilo (70). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y acrilato de metilo (2 equiv) durante un tiempo de reacción de 8 h obteniéndose el compuesto como un sólido amarillo. Rendimiento: 81%; $\text{pf} = 91-93$ °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.65 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.05-8.17 (m, 2H), 7.94 (dt, $J=1.6$, 7.7 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 6.74 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.1, 155.6, 150.7, 138.6, 132.4, 131.3, 128.1, 126.8, 122.2, 117.3, 115.8, 112.8, 51.7. **ESI⁺**: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 293.0617. Encontrado: 293.0605.



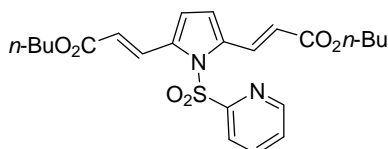
2,5-Bis[(E)-2-(tert-butoxicarbonil)etenil]-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (73). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y acrilato de *t*-butilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 79%; $\text{pf} = 129-131$ °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.65 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.95 (dt, $J=1.7$, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J=0.9$, 4.7, 7.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.12 (d, $J=15.8$ Hz, 2H), 1.51 (s, 18H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 165.7 (2C), 155.9, 150.7, 138.3, 136.3 (2C), 132.4 (2C), 128.0, 122.1, 120.9 (2C), 115.0



Parte experimental

(2C), 80.6 (2C), 28.2 (6C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₃H₂₉N₂O₆S (M+H⁺): 461.1740. Encontrado: 461.1729.

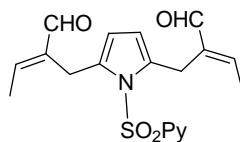
2,5-Bis[(E)-2-(n-butoxicarbonil)etenil]-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (75). Se utilizó



Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y acrilato de butilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 80%; **pf** = 95-97 °C. **¹H-RMN**: δ 8.63 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*= 15.8 Hz, 2H), 8.10 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J*=

1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J*= 0.9, 4.7, 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.20 (d, *J*= 15.8 Hz, 2H), 4.18 (t, *J*= 6.7 Hz, 4H), 1.67 (q, *J*= 6.8 Hz, 4H), 1.42 (m, 4H), 0.95 (t, *J*= 5.7 Hz, 6 H). **¹³C-RMN**: δ 166.5 (2C), 155.9, 150.7, 138.3, 136.3 (2C), 133.2 (2C), 127.9, 122.0, 119.2 (2C), 115.3 (2C), 64.4 (2C), 30.8 (2C), 19.2 (2C), 13.7 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₃H₂₉N₂O₆S (M+H⁺): 461.1740. Encontrado: 461.1727.

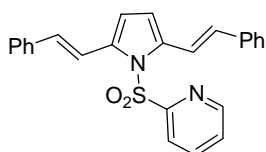
2,5-Bis[(E)-3-{5-[(E)-2-formilbut-2-enil]-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (76). Se utilizó



Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y etilacroleína (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido anaranjado. Rendimiento: 65%; **pf** = 153-155 °C. **¹H-RMN**: δ 9.43 (s, 2H), 8.70 (d, *J*= 4.5 Hz, 1 H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.54 (ddd, *J*=

1.3, 4.7, 7.6 Hz, 1H), 6.80 (c, *J*= 7.0 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 1.94 (d, *J*= 7.0 Hz, 6H). **¹³C-RMN**: δ 193.7 (2C), 156.6 (2C), 152.1 (2C), 150.4, 141.5, 138.4, 133.9, 127.6 (2C), 121.8, 110.9 (2C), 23.7 (2C), 15.0 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₂₁N₂O₄S (M+H⁺): 373.1216. Encontrado: 373.1215.

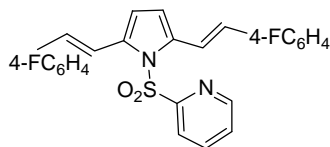
2,5-Bisestiril-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (77). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y estireno



(5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido verde oscuro. Se observó una conversión de 66%. Tras purificación por cromatografía en columna se obtuvo **50** (22.6 mg, 55%), y el producto de partida, pirrol **70** (6.8 mg). Rendimiento en función del pirrol **70**

recuperado: 82%; **pf** = 148-150 °C. **¹H-RMN**: δ 8.63 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J*= 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*= 16.10 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*= 7.4 Hz, 4H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.10-7.28 (m, 2H), 6.83 (d, *J*= 16.1 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H). **¹³C-RMN**: δ 156.4, 150.4, 150.3, 138.0, 137.5, 137.3, 129.4, 128.8, 128.7 (4C), 127.6, 127.5, 126.9, 126.6 (4C), 126.3, 122.0, 118.8 (2C), 112.2 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₅H₂₁N₂O₂S (M+H⁺): 413.1318. Encontrado: 413.1315.

2,5-Bis(4-fluoroestiril)-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (78). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv)

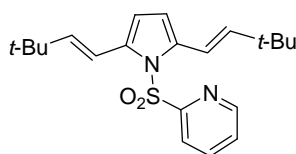


y 4-fluoroestireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido verdoso.

Rendimiento: 69%; **pf** = 88-90 °C. **¹H-RMN**: δ 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 1.5, 7.4, 15.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 5H), 6.98-

7.07 (m, 4H), 6.77 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H). **¹³C-RMN**: δ 160.7, 156.4, 150.4, 138.1, 138.0, 137.3, 133.5 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 127.6, 121.9, 121.3, 118.5, 115.8 (2C), 115.6, 115.2 (2C), 112.2, 111.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 449.1135. Encontrado: 449.1130.

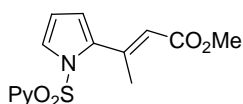
2,5-Bis[(E)-3,3-dimetilbut-1-enil]-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (79). Se utilizó



$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y dimetilbut-1-eno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite marrón. Rendimiento: 62%. **¹H-RMN**: δ 8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.1, 3.6 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.76 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.87 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 1.06

(s, 18H). **¹³C-RMN**: δ 156.9, 150.2, 143.0 (2C), 137.6, 137.2 (2C), 127.1, 121.9, 116.1 (2C), 110.5 (2C), 33.5, (2C), 29.5 (6C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 373.1944. Encontrado: 373.1954.

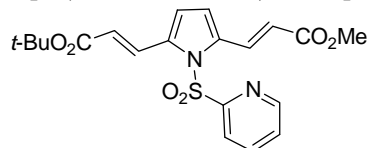
(E)-3-[N-(2-piridilsulfonil)-pirrol-2-il]but-2-enoato de metilo (80). Se utilizó



$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y metilacrilato de metilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. Se observó una conversión del 55%, 45% rendimiento después de purificación tras columna cromatográfica (78%

rendimiento basado en **58**); **pf** = 92-94 °C. **¹H RMN**: δ 8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 1.5, 3.2 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.38 (d, J = 1.1 Hz, 3H). **¹³C RMN**: δ 166.4, 155.7, 150.3, 147.6, 138.2, 138.0, 127.6, 126.5, 122.3, 120.7, 116.0, 112.7, 51.2, 21.1. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 307.0747. Encontrado: 307.0744.

2-[2-(Metoxycarbonil)etenil]-5-[2-(tert-butoxicarbonil)etenil]-N-(2-piridilsulfonil)pirrol



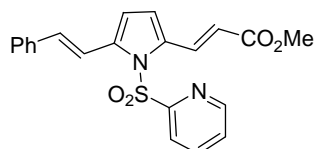
(81). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y acrilato de *t*-butilo (3 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un aceite marrón.

Rendimiento: 71%. **¹H-RMN**: δ 8.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 7.94 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.7,

Parte experimental

6.9 Hz, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.9, 166.6, 156.6, 150.7, 138.3, 136.5, 136.1, 133.6, 132.2, 127.9 (2C), 122.1 (2C), 121.3, 118.6, 115.4, 115.0, 80.6, 51.7, 28.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 419.1271. Encontrado: 419.1274.

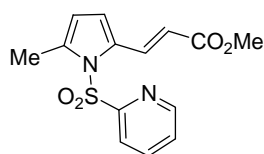
2-[5-Estiril-2-(Metoxycarbonil)etenil]-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (82). Se utilizó



$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido verdoso. Rendimiento: 63%; **pf** = 103-105 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d,

J = 16.2 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.3, 156.1, 150.6, 139.8, 138.2, 136.9, 134.2, 134.0, 131.2, 128.8 (2C), 128.1, 127.8, 126.8 (2C), 122.0, 118.2, 116.9, 116.0, 112.2, 51.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 395.1066. Encontrado: 396.1062.

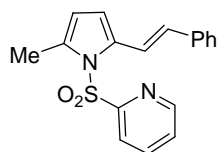
(E)-3-[N-(2-piridilsulfonil)-5-metilpirrol-2-il]acrilato de metilo (93). Se utilizó



$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y acrilato de metilo (2 equiv) durante un tiempo de reacción de 8 h obteniéndose el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 87%; **pf** = 100-102 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 1.0, 4.7, 7.6

Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.4, 156.3, 150.6, 138.3, 138.2, 134.1, 132.6, 127.7, 121.9, 116.0, 115.0, 113.7, 51.6, 15.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 307.0753. Encontrado: 307.0753.

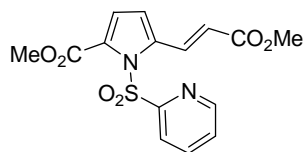
5-Estiril-2-metil-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (94). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y



estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 82%; **pf** = 98-100 °C.

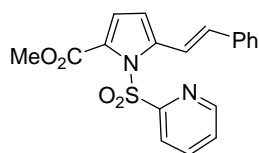
$^1\text{H-RMN}$: δ 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 16.1 Hz, 1H), 7.34-7.48 (m, 2H), 7.14-7.28 (m, 4H), 6.63 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 2.49 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 156.7, 150.5, 138.1, 137.4, 135.6, 135.3, 128.6, 128.5 (2C), 127.4 (2C), 126.4 (2C), 121.9, 119.0, 113.2, 111.0, 15.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 325.1011. Encontrado: 325.0994.

(E)-3-[N-(2-piridilsulfonil)-5-metoxycarbonilpirrol-2-il]acrilato de metilo (95). Se utilizó



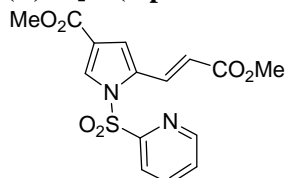
Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y acrilato de metilo (2 equiv) durante un tiempo de reacción de 8 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 67%; **pf** = 156-158 °C. **¹H-RMN**: δ 8.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (dt, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 0.9, 4.7, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.8, 159.9, 156.3, 150.2, 139.5, 137.9, 134.7, 129.5, 127.7, 123.1, 121.4, 119.9, 113.3, 52.5, 51.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₅N₂O₆S (M+H⁺): 351.0651. Encontrado: 351.0645.

5-Estiril-2-metoxycarbonil-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (96). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2



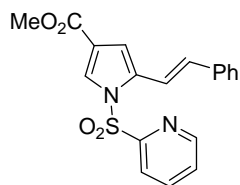
equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 53%; **pf** = 99-101 °C. **¹H-RMN**: δ 8.72 (dd, *J* = 0.9, 3.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 1.0, 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.22-7.38 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 16.3, Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 160.2, 150.0, 138.1, 143.1, 137.8, 136.9, 131.5, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 127.4, 126.9, 125.2, 123.0, 122.3, 119.2, 109.9, 51.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₁₇N₂O₄S (M+H⁺): 369.0909. Encontrado: 369.0904.

(E)-3-[N-(2-piridilsulfonil)-4-metoxycarbonilpirrol-2-il]acrilato de metilo (97). Se utilizó



Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) y acrilato de metilo (2 equiv) durante un tiempo de reacción de 8 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 49%; **pf** = 148-150 °C. **¹H-RMN**: δ 8.68 (m, 1H), 8.17 (dd, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 8.0 (dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 15.8, Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.7, 163.3, 155.1, 150.9, 138.6, 131.9, 131.8, 130.3, 128.3, 122.6, 119.4, 119.1, 114.6, 51.8 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₅N₂O₆S (M+H⁺): 351.0651. Encontrado: 351.0658.

5-Estiril-2-metoxycarbonil-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (98). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2

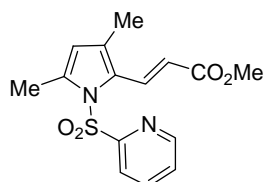


equiv) y estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 63%; **pf** = 134-136 °C. **¹H-RMN**: δ 8.60 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.48 (m, 4H), 7.18-7.30 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 16.3, Hz, 1H), 3.77 (s,

Parte experimental

3H). ^{13}C -RMN: δ 163.8, 155.4, 150.8, 138.4, 136.6, 135.1, 131.2, 128.8 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 126.6 (2C), 122.5, 119.2, 116.3, 110.7, 51.7. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 369.0908. Encontrado: 369.0904.

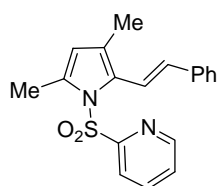
(E)-3-[N-(2-piridilsulfonil)-2,4-dimetilpirrol-2-il]acrilato de metilo (99). $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$



(2 equiv) y acrilato de metilo (2 equiv) durante un tiempo de reacción de 8 h obteniéndose el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 72%; **pf** = 94-96 °C. ^1H -RMN: δ 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 4.7, 6.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.83 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C -RMN:

δ 167.6, 156.4, 150.5, 138.2, 136.9, 134.4, 127.9, 127.5, 122.0, 117.5, 117.0 (2C), 51.6, 15.7, 14.1. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 321.0909. Encontrado: 321.0909.

5-Estiril-2,4-dimetil-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (100). Se utilizó $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y

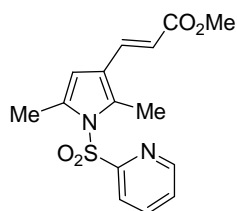


estireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido verde. Rendimiento: 83%; **pf** = 80-82 °C.

^1H -RMN: δ 8.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.15-7.28 (m, 4H), 6.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). ^{13}C -RMN:

δ 156.7, 150.3, 137.9, 137.6, 134.0, 130.8, 128.6 (2C), 127.4, 127.2, 126.4, 126.2 (2C), 122.5, 122.0, 119.3, 116.8, 15.6, 13.3. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 339.1167. Encontrado: 339.1176.

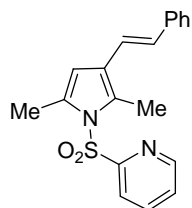
(E)-3-[N-(2-piridilsulfonil)-2,5-dimetilpirrol-3-il]acrilato de metilo (101). Se utilizó



$\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2 equiv) y acrilato de metilo (2 equiv) durante un tiempo de reacción de 8 h obteniéndose el compuesto como un sólido naranja. Rendimiento: 55%; **pf** = 105-107 °C. ^1H -RMN: δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). ^{13}C -RMN: δ 167.8,

156.6, 150.7, 138.2, 136.0, 135.3, 134.1, 127.6, 121.7, 120.5, 115.7, 109.4, 51.5, 15.5, 12.7. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 321.0909. Encontrado: 321.0906.

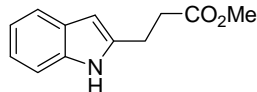
3-Estiril-2,5-dimetil-N-(2-piridilsulfonil)pirrol (102). Se utilizó Cu(OAc)₂·H₂O (2 equiv) yestireno (5 equiv) durante un tiempo de reacción de 24 h obteniéndose el compuesto como un sólido marrón. Rendimiento: 49%; **pf** = 96-98 °C. ¹H-RMN: δ 8.59 (d, *J*= 4.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J*= 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.10-7.39 (m, 5H), 6.85 (d, *J*= 16.1, Hz, 1H), 6.63 (d, *J*= 16.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.0, 150.7, 138.1, 137.8, 133.5, 130.4, 128.6 (2C), 127.4, 127.3, 127.1 (2C), 126.0, 122.6, 121.6, 119.7, 109.8, 15.6, 12.6. **EMAR (EI⁺)**: calculado para C₁₉H₁₉N₂O₂S (M+H⁺): 339.1167. Encontrado: 339.1164.



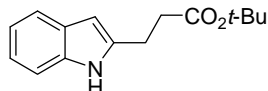
5.2.3 Procedimiento general para la desprotección con Mg: Obtención de *NH*-indoles y *NH*-pirroles C-2 alquilados.

Una suspensión de 2-alquenil *N*-(2-piridil)sulfonil indol/pirrol (0.1 mmol) y virutas de Mg (51 mg, 2 mmol) en MeOH (5mL) se agita a 0°C durante 2 h y después a temperatura ambiente hasta consumición del material de partida (monitorizado por TLC). Finalizada la reacción, la mezcla se diluye con AcOEt y se filtra a través de celita para eliminar el exceso de Mg. El filtrado se lava sucesivamente con NaHCO₃ y NaCl sat. Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra a presión reducida. Finalmente el producto es purificado en cromatografía en columna (hexano/AcOEt 97:3).

3-(1*H*-indol-2-il)propanoato de metilo (107).¹⁶⁵ Sólido blanco. Rendimiento: 68%; **pf** = 115-117 °C. ¹H RMN: δ 8.40 (sa, 1H), 7.45 (d, *J*= 7.7, 1H), 7.24 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 6.17(s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.01 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H). ¹³C RMN: δ 174.4, 138.2, 136.0, 128.5, 121.3, 19.9, 119.6, 110.6, 99.9, 52.0, 33.9, 23.1. **EMAR (EI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₃NO₂ (M⁺): 201.0790. Encontrado: 201.0799.

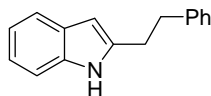


3-(1*H*-indol-2-il)propanoato de *tert*-butilo (108).¹⁶⁶ Sólido naranja. Rendimiento: 70%; **pf** = 95-97°C. ¹H RMN: δ 8.52 (sa, 1H), 7.51 (d, *J*= 7.7, 1H), 7.30 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.0-7.15 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.03 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 2.64 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). ¹³C RMN: δ 173.3, 138.6, 136.0, 128.5, 121.2, 119.8, 119.5, 110.5, 99.8, 81.1, 35.3, 26.1 (3C), 23.3. **EMAR (EI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₉NO₂ (M⁺): 245.1416. Encontrado: 245.1426.

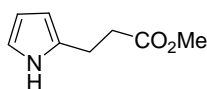


¹⁶⁵ K. Hirao; K. Mohri, O. Yonemitsu, M. Tabata, J. Osma, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1459.
¹⁶⁶ A. Fiumana, K.Jones, *Chem. Commun.* **1999**, 1761.

2-(2-Feniletetil)-1H-indol (109).¹⁶⁷ Sólido blanco. Rendimiento: 66%; **pf** = 118-120 °C. ¹H-**RMN**: δ 7.77 (sa, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.05-7.18 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.05-3.17 (m, 4H). ¹³C-**RMN**: δ 141.2, 139.0, 135.9, 128.7, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 121.1, 119.9, 119.7, 110.3, 99.9, 35.6, 30.1. **EMAR (EI⁺)**: calculado para C₁₆H₁₅N (M⁺): 221.1204. Encontrado: 221.120.



3-(1H-pirrol-2-il)propanoato de metilo (110).¹⁶⁸ Aceite blanco. Rendimiento: 65%. ¹H-**RMN**: δ 8.51 (sa, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.70 s, 3H), 2.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H). ¹³C-**RMN**: δ 174.4, 130.9, 116.8, 108.1, 105.5, 51.7, 34.6, 22.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₈H₁₂NO₂ (M+H⁺): 154.0868. Encontrado: 154.0861.



5.2.4 Procedimiento general para la desprotección con Zn: Obtención de N-H indoles y pirroles C-2 alquenilados.

Se agita una suspensión de 2-alquenil *N*-(2-piridil)sulfonil indol/pirrol (0.1 mmol) y Zn activado (346 mg, 5 mmol) en una mezcla THF/NH₄Cl sat (2mL) a temperatura ambiente hasta total consumición del material de partida (monitorizado por TLC, 24-48 h). Después la mezcla se diluye en AcOEt y se filtra a través de celita. El filtrado se lava con NaCl sat, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (hexano-AcOEt 95:5).

(E)-3-(1H-indol-2-il)acrilato de metilo (111).¹⁶⁹ Sólido blanco. Rendimiento: 83%; **pf** = 178-180 °C. ¹H **RMN**: δ 8.18 (sa, 1H), 7.63 (d, *J* = 16.1, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 0.9, 8.3 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (dt, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H). ¹³C **RMN**: δ 167.3, 137.8, 134.5, 133.3, 128.4, 124.8, 121.6, 120.7, 115.1, 111.1, 109.2, 51.8. **EMAR (EI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₁NO₂ (M⁺): 201.0790. Encontrado: 201.0799.

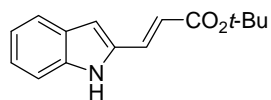


¹⁶⁷ a) M. Yoji, S. Kobayashi, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 355. b) B. Mohan, D. Nagarathnam, M. Vedachalam, P. C. Srinivasan, *Synthesis* **1985**, 188.

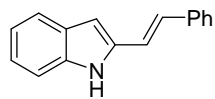
¹⁶⁸ R. Zimmer, M. Collas, R. Czerwonka, U. Hain, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2008**, 237.

¹⁶⁹ H. Satoshi, E. Sugino, T. Kuwada, N. Ogura, K. Sato, T. Choshi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5917.

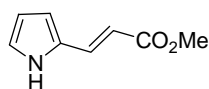
(E)-3-(1H-indol-2-il)acrilato de *tert*-butilo (112).¹⁷⁰ Sólido blanco. Rendimiento: 79%; **pf** = 130-132 °C [**pf**(lit.) 131-133 °C]. ¹H RMN: δ 8.44(sa, 1H), 7.61 (d, *J*= 16.1, 1H), 7.58 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*= 0.9, 8.3 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.11 (dt, *J*= 1.0, 7.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.19 (d, *J*= 16.1 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H). ¹³C RMN: δ 166.2, 137.7, 133.6, 133.4, 128.5, 124.6, 121.5, 120.6, 117.7, 111.1, 108.5, 80.7, 28.3 (3C). **EMAR (EI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₇NO₂ (M⁺): 243.1252. Encontrado: 243.1269.



2-Estiril-1H-indol (113).¹⁷¹ Sólido blanco. Rendimiento: 82%; **pf** = 201-203 °C (PF(lit.) 202-204 °C). ¹H RMN: δ 8.23 (sa, 1H), 7.57 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.05-7.28 (m, 4H), 6.90 (d, *J*= 16.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H). ¹³C RMN: δ 137.0, 136.8, 136.3, 129.0, 128.8 (2C), 127.8, 127.1, 126.3 (2C), 122.9, 120.7, 120.2, 119.0, 110.6, 103.9. **EMAR (EI⁺)**: calculado para C₁₆H₁₃N (M⁺): 219.1048. Encontrado: 219.1043.



(E)-3-(1H-pirrol-2-il)acrilato de metilo (114).¹⁷² Sólido blanco. Rendimiento: 85%; **pf** = 86-88 °C. ¹H RMN: δ 8.77 (sa, 1H), 7.57 (d, *J*= 15.9, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.27 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*= 15.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). ¹³C RMN: δ 168.1, 134.4, 128.4, 122.4, 114.4, 110.3, 110.0, 51.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₈H₁₀NO₂ (M+H⁺): 152.0712. Encontrado: 152.0709.



5.2.5 Estudios cinéticos competitivos.

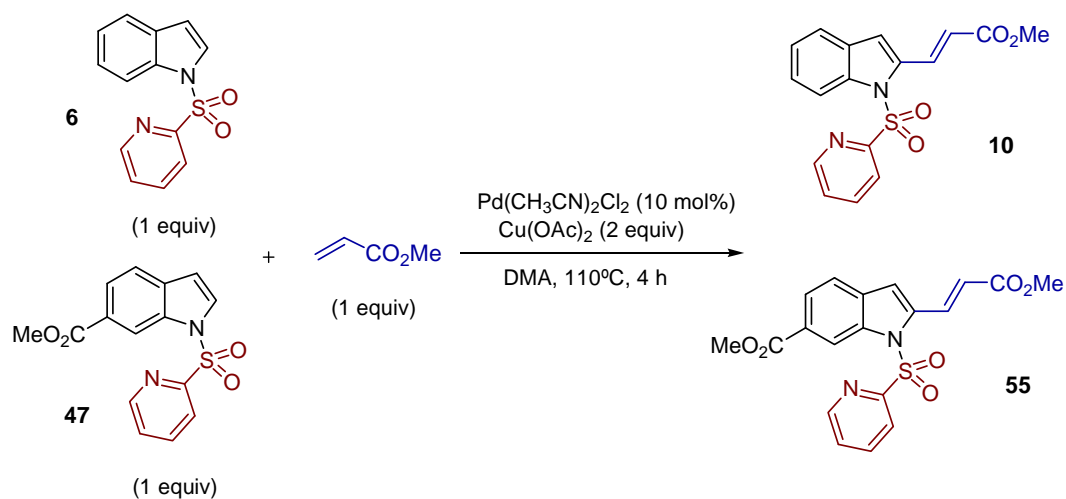
Reacción de los indoles 6 y 47 con acrilato de metilo:

¹⁷⁰ A. Farol, Y.-Q. Fang, M. Lutens, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4203.

¹⁷¹ G. A. Graus, H. Guo, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3061.

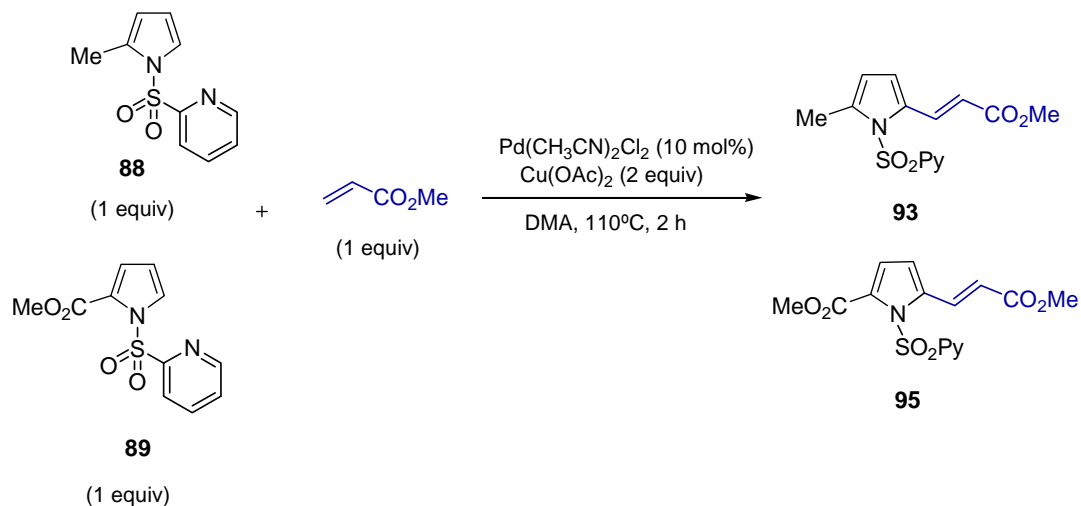
¹⁷² S. E. Campbell, M. C. Comer, P. A. Derbyshire, X. L. M. Despinoy, H. McNab, R. Morrison, C. C. Sommerville, C. Thornley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2195.

Parte experimental



Se adicionan en un tubo sellado los indoles **6** (25.8 mg, 0.1 mmol) y **47** (31.6 mg, 0.1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (2.6 mg, 10 mol%) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40.0 mg, 0.2 mmol). Se establece atmósfera inerte y después se añade 1 mL de DMA y 8.9 μL (0.1 mmol) de acrilato de metilo. La mezcla se calienta a 110°C durante 4 h. Se deje alcanzar temperatura ambiente, se diluye con AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentró a presión reducida.

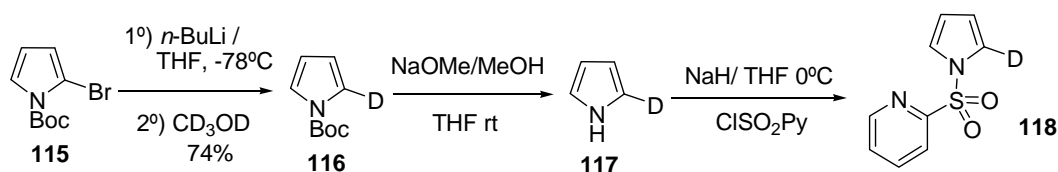
Reacción de los pirroles **88** y **89** con acrilato de metilo:



Se adicionan en un tubo sellado los pirroles **88** (25.8 mg, 0.1 mmol) y **89** (31.6 mg, 0.1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (2.6 mg, 10 mol%) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40.0 mg, 0.2 mmol). Se establece atmósfera inerte y después se añade 1 mL de DMA y 8.9 μL (0.1 mmol) de acrilato de metilo. La mezcla se calienta a 110 °C durante 8 h. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida.

5.2.6 Efecto isotópico cinético.

Síntesis del pirrol deuterado **118**:



Sobre una disolución de *N*-tert-butoxicarbonil-2-bromopirrol¹⁷³ (334 mg, 2.0 mmol) en 5 mL de THF anhidro y atmósfera inerte a -78 °C se adiciona una disolución 1.6 M de *n*-BuLi en hexano (1.38 mL, 2.2 mmol). Después de 1 h a -78 °C se añade CD_3OD (3.0 mL) y se agita durante 20 min. Se deja llegar a temperatura ambiente, se adiciona H_2O (10 mL) y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con NaCl sat y se seca sobre MgSO_4 . Se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto *N*-tert-butoxicarbonil-2-deuteropirrol (**115**) como un aceite incoloro (249 mg, 74%). $^1\text{H RMN}$: δ 7.21 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 1.58 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$: δ 148.9, 120.0, 119.8, 119.7, 119.4, 111.7, 111.5, 83.5, 27.9.

A una disolución de **116** (252 mg, 1.5 mmol) en THF anhidro (12 mL), enfriada a -78 °C y bajo atmósfera inerte, se le adiciona lentamente una disolución de NaOMe en MeOH (600 μL). Se deja que la mezcla llegue a temperatura ambiente y se agita 30 min más. Se diluye con eter y agua. La fase orgánica resultante se lava con NaCl sat, se seca con MgSO_4 , se filtra y evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un crudo de 2-deuteropirrol (**117**) como aceite marrón. Este crudo se utiliza en el siguiente paso sin purificación posterior.

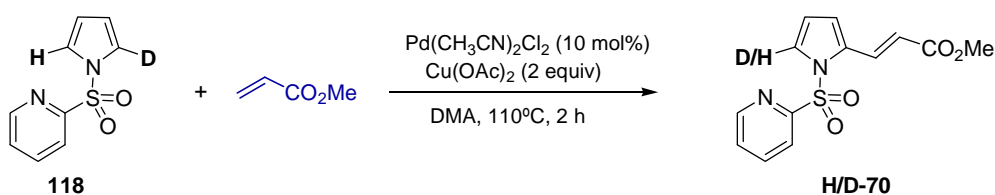
Sobre una suspensión de NaH (24 mg, 2 mmol) en THF anhidro (10 mL) y en atmósfera inerte y a 0 °C se adiciona lentamente una disolución del crudo **117** NaH en THF anhidro (10 mL). Se deja agitando a esa temperatura durante 30 min y a continuación se añade lentamente cloruro de 2-piridilsulfonilo (353 mg, 2 mmol). Se deja hasta que llega a

¹⁷³ W. Chen, E. K. Stephenson, M. P. Cava, T. A. Jackson, *Org. Synth.* **1992**, 70, 151.

Parte experimental

temperatura ambiente y se agita 12 h más. Se añade NH_4Cl sat (5 mL) y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra y concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose **118** como un sólido blanco. Rendimiento: 55%; **pf** = 105-106 °C. ^1H RMN: δ 8.68 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (dt, $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=5.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.32 (d, $J=2.2$ Hz, 2H). ^{13}C RMN: δ 156.13, 150.5, 138.2, 127.5, 122.0, 121.5, 113.6, 113.4. ESI^+ : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 343.0753. Encontrado: 343.0756.

Efecto isotópico cinético intramolecular:



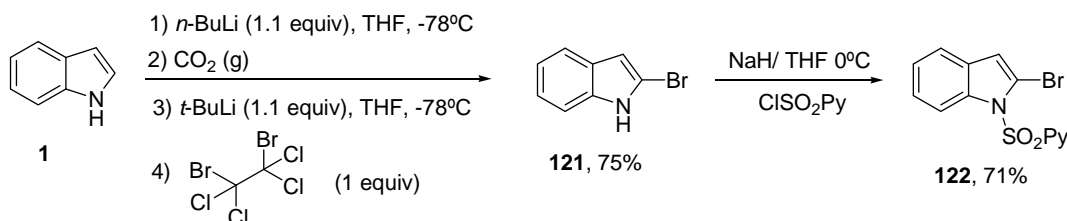
Se adicionan en un tubo sellado el pirrol **118** (25.8 mg, 0.1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (2.6 mg, 10 mol%) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40.0 mg, 0.2 mmol). Se establece atmósfera inerte y después se añade 1 mL de DMA y 16.8 μL (0.2 mmol) de acrilato de metilo. La mezcla se calienta a 110 °C durante 2 h (20% de conversión). Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (*n*-hexano: EtAcO 9:1).

5.2.7 Síntesis de *N,N'*-bis(2-piridilsulfonil)-2,2'-biindolil (**120**).

Se agita una disolución del indol **6** (103 mg, 0.40 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (108 mg, 0.48 mmol) en AcOH (4 mL) a 60 °C durante 18 h. Se deja llegar a temperatura ambiente y se añade tolueno. La mezcla se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1) obteniéndose el biindol **120** como sólido blanco cristalino. Rendimiento: 71%; **pf** = 257-259 °C. ^1H RMN: δ 8.55 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.53 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.77 (s, 2H). ^{13}C RMN: δ 155.9 (2C), 150.1 (2C), 137.8 (2C), 137.6 (2C), 130.8 (2C), 128.3 (2C), 127.4 (2C), 125.4 (2C), 123.7 (2C), 122.6 (2C), 121.2 (2C), 115.6 (2C), 115.4 (2C). ESI^+ : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 515.0848. Encontrado: 515.0844.

5.2.8 Síntesis de *N*-(2-Piridilsulfonil)-2-bromoindol (**122**).

La síntesis de este derivado bromado se realizó en tres etapas de acuerdo a la secuencia mostrada en el Esquema.



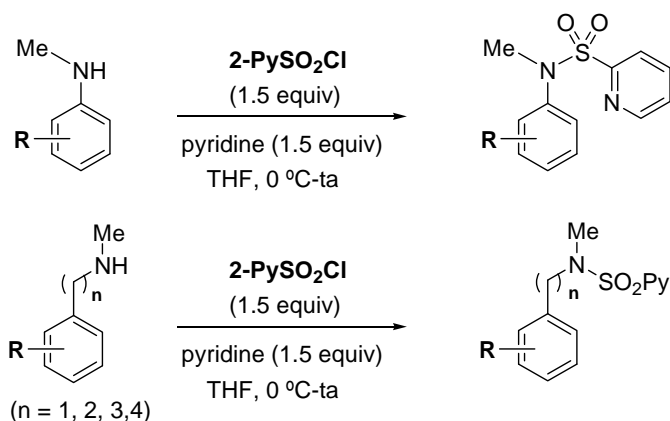
La introducción regiocontrolada de un átomo de bromo en la posición C2 del indol se logró siguiendo el método de bromación descarboxilativa diseñado por el grupo de Bergman y Venemalm.¹⁷⁴ En primer lugar, sobre una disolución del indol **1** (700 mg, 6 mmol) en 10 mL de THF y atmósfera inerte se añade, a -78 °C, 4.1 mL de una disolución 1.6 M de *n*-BuLi. Se deja agitando a esa temperatura 15 min y posteriormente se deja a temperatura ambiente. A continuación se burbujea CO₂ gas durante 5 min obteniéndose un sólido blanco. Se añaden otros 10 ml de THF y se enfría a -78 °C. Seguidamente se adicionan 3.5 mL de una disolución de *t*-BuLi y se deja agitar 15 min. Se añade lentamente la 1,2-dibromo-1,2-tetrachloroetano (6 mmol) disuelto en 5 mL de THF y se deja agitar durante 5 h. Las sales se neutralizan con una disolución diluida de NH₄Cl sat. y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el 2-bromoindol **121** con un 75% de rendimiento.

A continuación, sobre una disolución del correspondiente crudo del 2-bromoindol **121** (7.15 mmol) en THF se añade, a 0 °C, hidruro sódico (240 mg, 10.0 mmol) y se deja agitando 30 min. Pasado este tiempo se adiciona el cloruro de 2-piridilsulfonilo y se deja agitando durante toda una noche. Seguidamente, se añaden 5 ml de una disolución de cloruro amónico saturada (5 ml) y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1). ***N*-(2-Piridilsulfonil)-2-bromoindol (**122**)**. Se obtiene como un sólido marrón. Rendimiento: 76%; **pf** = 50-52 °C. ¹H NMR: δ 8.56 (d, *J*= 4.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J*= 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*= 1.0, 4.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*= 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 6.76 (s, 1H). ¹³C NMR: δ 155.7, 150.4, 138.1, 138.0, 129.5, 127.8, 124.9, 124.0, 122.7, 119.9, 115.4, 114.9, 110.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₃H₁₀BrN₂O₂S (M+H)⁺: 336,9646. Encontrado: 336,9641.

¹⁷⁴ J. Berman, L. Venemalm, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2495.

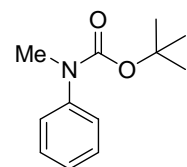
5.3 Reacción de alquenilación de *N*-alquilsulfonil anilinas y *N*-metilarilalquilsulfonil aminas

5.3.1 Procedimiento general para la sulfonilación de *N*-Metil (*N*-butil o *N*-bencil) aminas y *N*-metilarilalquilaminas



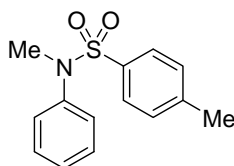
Se agita una disolución de la correspondiente metilanilina (5 mmol) y piridina (720 μ L, 7.5 mmol, 1.5 equiv) en THF anhidro (10 mL) durante 15 min a 0° C. A continuación se añade lentamente el cloruro de 2-piridilsulfonilos (1.3 g, 7.5 mmol, 1.5 equiv) y se deja agitando durante 12 h. Se añade NH₄Cl sat (10 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se lava con agua (20 mL) y NaCl sat (20 mL), se seca con MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 8:2) obteniéndose las correspondientes metilsulfonilaminas.

Fenilmetilcarbamato de *t*-butilo (128).¹⁷⁵ Aceite amarillo. Rendimiento: 76%. ¹H-RMN: δ 7.38-7.25 (m, 4H), 7.20 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). ¹³C-RMN: δ 154.8, 128.6 (2C), 125.6 (2C), 125.4 (2C), 80.2, 37.3, 28.4 (3C). **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₂H₁₈NO₂ (M+H)⁺: 208,1338. Encontrado: 208,1334.

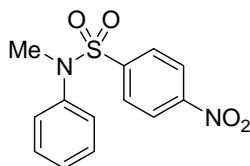


¹⁷⁵ T. Vilaivan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6739.

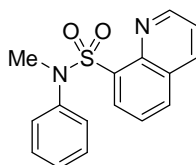
N,4-Dimetil-N-fenilbencenosulfonamida (124).¹⁷⁶ Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de tosilo (1.5 equiv) se obtuvo el compuesto como un sólido rosa. Rendimiento: 78%; **pf** = 95-97 °C. **¹H-RMN**: δ 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 5H), 7.14-7.10 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 143.6, 141.7, 133.6, 129.2 (2C), 128.8 (2C), 127.9 (2C), 127.2, 126.6 (2C), 38.1, 21.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₄H₁₆NO₂S (M+H)⁺: 262,0902. Encontrado: 262,0905.



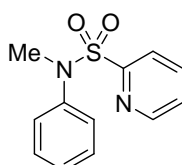
N-Fenil-N-metil-4-nitrobencenosulfonamida (125).¹⁷⁷ Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de nosilo (1.5 equiv) se obtuvo el compuesto como sólido blanco. Rendimiento: 74%; **pf** = 130-132 °C. **¹H-RMN**: δ 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 3.22 (s, 3H). **¹³C RMN**: δ 150.2, 142.3, 140.6, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 128.0, 126.6 (2C), 124.2 (2C), 38.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₃H₁₃N₂O₄S (M+H)⁺: 293,0596. Encontrado: 293,0599.



N-Fenil-N-metil-8-quinolilsulfonamida (126). Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de 8-quinolilsulfonilo (1.5 equiv) se obtuvo el compuesto como sólido amarillento. Rendimiento: 71%; **pf** = 110-112 °C. **¹H-RMN**: δ 9.07 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 1.3, 7.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.6, 7.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 5H), 3.70 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 151.1 (2C), 144.2, 141.7, 137.2, 136.5, 133.5 (2C), 128.8 (2C), 126.5, 126.2 (2C), 125.4, 122.0, 40.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₆H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺: 299,0854. Encontrado: 299,0857.



N-Fenil-N-metil-2-piridilsulfonamida (127). Sólido blanco. Rendimiento: 85%; **pf** = 100-102 °C. **¹H-RMN**: δ 8.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 5H), 3.54 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.8, 149.9, 141.3, 137.7, 129.0 (2C), 127.4, 127.0 (2C), 126.7, 123.2, 40.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₃N₂O₂S (M+H)⁺: 249,0619. Encontrado: 249,0623.

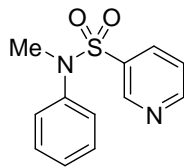


¹⁷⁶ T. Wilhelm, M. Lautens, *Org. Lett.* **2005**, *18*, 4053.

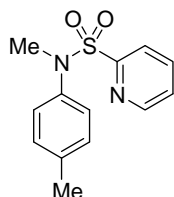
¹⁷⁷ H. Togo, Y. Hoshina, T. Muraki, H. Nakayama, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5193.

Parte experimental

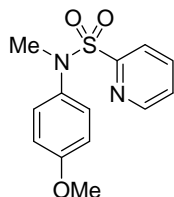
N-Fenil-N-metil-3-piridilsulfonamida (134). Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de 3-piridilo (1.5 equiv) se obtiene el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: 65%; **pf** = 83-85 °C. **¹H-RMN**: δ 8.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 2H), 3.22 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 155.4, 148.4, 140.8, 135.4, 133.2, 129.2, 127.9, 126.6, 123.5, 38.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₃N₂O₂S (M+H)⁺: 249,0619. Encontrado: 249,0623.



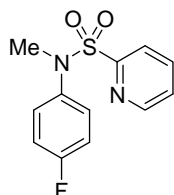
N-Metil-N-(4-Metilfenil)-2-piridilsulfonamida (167). Sólido blanco. Rendimiento: 76%; **pf** = 95-97 °C. **¹H-RMN**: δ 8.75 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.8, 149.9, 138.6, 137.7, 137.5, 129.7 (2C), 127.0 (2C), 126.6, 123.2, 40.2, 21.1. **ESI⁺**: calculado para C₁₃H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺: 263,0854. Encontrado: 263,0853.



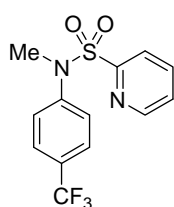
N-Metil-N-(4-metoxifenil)-2-piridilsulfonamida (168). Sólido blanco. Rendimiento: 79%; **pf** = 74-76 °C. **¹H-RMN**: δ 8.75 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 158.8, 156.8, 150.0, 137.7, 133.8, 128.7 (2C), 126.7, 123.3, 114.2 (2C), 55.4, 40.4. **ESI⁺**: calculado para C₁₃H₁₅N₂O₃S (M+H)⁺: 279,0803. Encontrado: 279,0809.



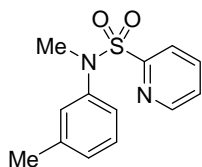
N-Metil-N-(4-fluorofenil)-2-piridilsulfonamida (169). Sólido blanco. Rendimiento: 78%; **pf** = 81-83 °C. **¹H-RMN**: δ 8.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 3.44 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 163.2, 159.9, 156.7, 150.1, 137.8, 137.1 (d, *J* = 3.3 Hz), 129.1 (d, *J* = 8.8 Hz), 126.8, 123.3, 115.8 (d, *J* = 22.5 Hz), 40.2. **ESI⁺**: calculado para C₁₂H₁₂FN₂O₂S (M+H)⁺: 267,0604. Encontrado: 267,0609.



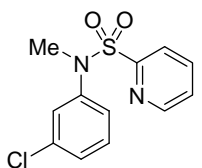
N-Metil-N-[(4-trifluorometil)fenil]-2-piridilsulfonamida (170). Sólido blanco. Rendimiento: 82%; **pf** = 76-78 °C. **¹H-RMN**: δ 8.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.6, 150.0, 144.6, 137.9, 126.9, 126.5 (2C), 126.2, 126.1 (2C), 126.0, 123.1, 39.4. **ESI⁺**: calculado para C₁₃H₁₂F₃N₂O₂S (M+H)⁺: 317,0572. Encontrado: 317,0578.



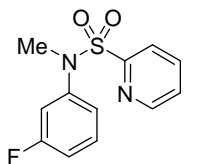
***N*-Metil-*N*-(3-metilfenil)-2-piridilsulfonamida (171).** Sólido blanco. Rendimiento: 79%; **pf** = 91-93 °C. ¹**H**-RMN: δ 8.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 1.6, 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ¹³**C**-RMN: δ 156.8, 150.0, 141.0, 139.0, 137.7, 128.8, 128.3, 128.0, 126.7, 123.8, 123.2, 40.1, 21.3. **ESI**⁺: calculado para C₁₃H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺: 263,0854. Encontrado: 263,0851.



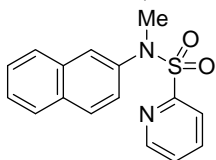
***N*-Metil-*N*-(3-clorofenil)-2-piridilsulfonamida (172).** Sólido blanco. Rendimiento: 88%; **pf** = 82-84 °C. ¹**H**-RMN: δ 8.73 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23-7.10 (m, 4H), 3.45 (s, 3H). ¹³**C**-RMN: δ 156.5, 150.1, 142.5, 137.9, 134.4, 129.9, 127.6, 127.0, 126.9, 125.1, 123.2, 39.8. **ESI**⁺: calculado para C₁₂H₁₂ClN₂O₂S (M+H)⁺: 283,0308. Encontrado: 283,0305.



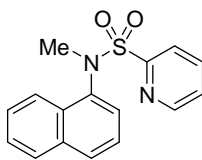
***N*-Metil-*N*-(3-fluorofenil)-2-piridilsulfonamida (173).** Aceite incoloro; rendimiento: 76%. ¹**H**-NMR: δ 8.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 1.6, 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ¹³**C**-NMR: δ 163.0 (d, *J* = 47.0 Hz), 157.5, 150.9, 143.7 (d, *J* = 9.3 Hz), 138.8, 130.9 (d, *J* = 8.8 Hz), 127.8, 124.1, 123.2 (d, *J* = 3.3 Hz), 115.2 (d, *J* = 12.6 Hz), 114.9 (d, *J* = 14.6 Hz), 40.6. **ESI**⁺: calculado para C₁₂H₁₂FN₂O₂S (M+H)⁺: 263,0854. Encontrado: 263,0851.



***N*-Metil-*N*-(2-naftil)-2-piridilsulfonamida (174).** Sólido naranja. Rendimiento: 76%; **pf** = 99-101 °C. ¹**H**-RMN: δ 8.77 (cd, *J* = 0.9, 4.6 Hz, 1H), 7.80-7.67 (m, 5H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 2.2, 7.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H). ¹³**C**-RMN: δ 156.8, 150.0, 138.7, 137.7, 133.3, 132.2, 128.9, 127.9, 127.6, 126.7, 126.5 (2C), 125.5, 125.1, 123.2, 40.1. **ESI**⁺: calculado para C₁₆H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺: 299,0854. Encontrado: 299,0851.

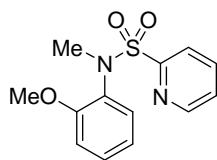


***N*-Metil-*N*-(1-naftil)-2-piridilsulfonamida (175).** Sólido blanco. Rendimiento: 75%; **pf** = 97-99 °C. ¹**H**-RMN: δ 8.77 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.2 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H). ¹³**C**-RMN: δ 157.6, 150.2, 137.9 (2C), 134.7, 132.8, 129.0, 128.1, 127.0, 126.7, 126.6, 125.9, 125.5, 123.6, 123.2, 41.3. **ESI**⁺: calculado para C₁₆H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺: 299,0854. Encontrado: 299,0850.



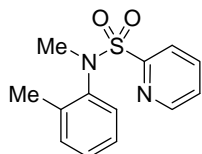
Parte experimental

N-Metil-N-(2-metoxifenil)-2-piridilsulfonamida (176). Sólido blanco. Rendimiento: 86%;



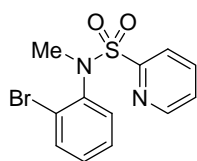
pf = 65-67 °C. ¹H-RMN: δ 8.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.43 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 155.7, 156.3, 149.7, 137.5, 131.6, 129.7, 129.0, 126.2, 122.4, 120.8, 111.7, 55.1, 38.9. **ESI**⁺: calculado para C₁₃H₁₅N₂O₃S (M+H)⁺: 279,0803. Encontrado: 279,0806.

N-Metil-N-(2-Metilfenil)-2-piridilsulfonamida (177). Sólido blanco. Rendimiento: 81%; **pf**



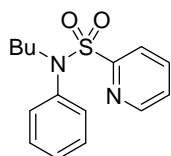
= 87-89 °C. ¹H-RMN: δ 8.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.7, 150.1, 140.0, 138.8, 137.9, 131.5, 128.5, 127.7, 126.7 (2C), 123.2, 40.4, 18.2. **ESI**⁺: calculado para C₁₃H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺: 263,0854. Encontrado: 263,0857.

N-Metil-N-(2-bromofenil)-2-piridilsulfonamida (178). Sólido violeta. Rendimiento: 71%;



pf = 85-87 °C. ¹H-RMN: δ 8.78 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30-7.16 (m, 3H), 3.42 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.9, 150.1, 140.0, 137.9, 133.9, 131.3, 129.9, 128.4, 126.7, 124.7, 122.8, 39.5. **ESI**⁺: calculado para C₁₂H₁₂BrN₂O₂S (M+H)⁺: 326,9803. Encontrado: 326,9809.

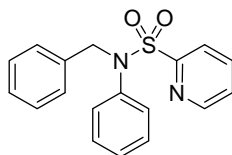
N-Butil-N-fenil-2-piridilsulfonamida (192). Sólido blanco. Rendimiento: 80%; **pf** = 60-62



°C. ¹H-RMN: δ 8.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 4H), 0.79 (m, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.3, 150.0, 138.9, 137.7, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.0, 126.6, 123.2, 52.4, 30.8, 19.6, 13.7. **ESI**⁺: calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂S (M+H)⁺: 291,1167. Encontrado:

291,1161.

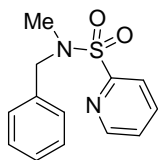
N-Bencil-N-fenil-2-piridilsulfonamida (193). Sólido blanco. Rendimiento: 73%; **pf** = 79-81



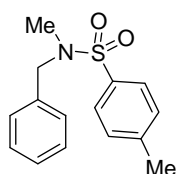
°C. ¹H-RMN: δ 8.85 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 9H), 7.07 (m, 1H), 5.14 (s, 2H). ¹³C-RMN: δ 157.6, 150.1, 138.8, 137.8, 136.4, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.0, 127.7, 126.8, 123.2, 57.0. **ESI**⁺: calculado para C₁₈H₁₇N₂O₂S (M+H)⁺: 325,1011.

Encontrado: 325,1017.

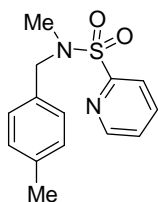
N-Bencil-N-metil-2-piridilsulfonamida (197). Sólido blanco. Rendimiento: 89%; **pf** = 88-90 °C. ¹H-RMN: δ 8.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.49-7.26 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 2.80 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.4, 150.1, 137.9, 136.0, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 126.5, 122.8, 55.0, 35.1. **ESI**⁺: calculado para C₁₃H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺: 263,0854. Encontrado: 263,0850.



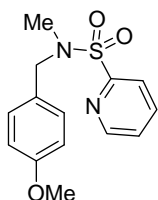
N-Bencil-N-metil-4-metilbencilsulfonamida (198).¹⁷⁸ Siguiendo el procedimiento general usando cloruro de tosilo (1.5 equiv) se obtuvo el compuesto como sólido blanco. Rendimiento: 81%; **pf** = 86-88 °C. ¹H-RMN: δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 7H), 4.07 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 143.5, 135.8, 134.7, 129.8 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 54.2, 34.4, 21.6.



N-Metil-N-(4-metilbencil)-2-piridilsulfonamida (216). Sólido blanco. Rendimiento: 77%; **pf** = 78-80 °C. ¹H-RMN: δ 8.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.4, 150.0, 137.9, 137.6, 132.9, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 122.8, 54.7, 34.9, 21.1. **ESI**⁺: calculado para C₁₄H₁₇N₂O₂S (M+H)⁺: 277,1011. Encontrado: 277,1011.



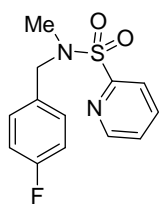
N-Metil-N-(4-metoxibencil)-2-piridilsulfonamida (217). Sólido blanco. Rendimiento: 81%; **pf** = 70-72 °C. ¹H-RMN: δ 8.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.82 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 159.3, 157.3, 150.0, 140.0, 129.7 (2C), 127.9, 126.6, 122.8, 114.0 (2C), 55.3, 54.4, 34.8. **EMAR (ESI)**⁺: calculado para C₁₄H₁₇N₂O₃S (M+H)⁺: 293,0960. Encontrado: 293,0966.



¹⁷⁸ a) D. A. Powell, G. Pelletier, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2495; D. A. Powell, H. Fan, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2726.

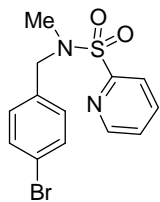
Parte experimental

N-(4-Fluorobencil)-N-Metil-2-piridilsulfonamida (218). Sólido blanco. Rendimiento:



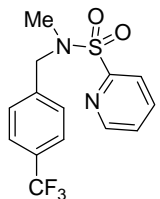
76%; **pf** = 69-71 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.80 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 164.1, 160.8, 157.2, 150.0, 138.0, 131.8, 130.0 (d, J = 8.3 Hz), 126.6, 122.8, 115.4, 115.3, 54.3, 35.0. **ESI** $^+$: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 281,0760. Encontrado: 281,0767.

N-(4-Bromobencil)-N-metil-2-piridilsulfonamida (219). Sólido blanco. Rendimiento: 80%;



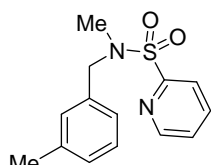
pf = 75-77 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.80 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 157.1, 150.5, 138.1, 135.2, 131.8 (2C), 130.0 (2C), 126.6, 122.8, 121.8, 54.5, 35.1. **EMAR (ESI)** $^+$: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 340,9959. Encontrado: 340,9954.

N-Metil-N-(4-trifluorometilbencil)-2-piridilsulfonamida (220). Sólido blanco.



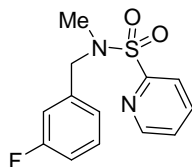
Rendimiento: 77%; **pf** = 67-69 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.76 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 2.85 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 157.1, 150.1, 140.4, 138.0, 128.4 (2C), 126.7, 125.7, 125.6, 125.5 (2C), 122.8, 54.7, 35.3. **EMAR (ESI)** $^+$: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 331,0728. Encontrado: 331,0725.

N-Metil-N-(3-metilbencil)-2-piridilsulfonamida (221). Sólido blanco. Rendimiento: 79%;



pf = 79-81 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 157.3, 150.0, 138.3, 138.0, 135.9, 129.0, 128.6, 128.5, 126.5, 125.4, 122.8, 54.9, 35.1, 21.4. **ESI** $^+$: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 277,1011. Encontrado: 277,1016.

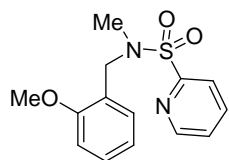
N-(3-Fluorobencil)-N-metil-2-piridilsulfonamida (222). Sólido blanco. Rendimiento: 73%;



pf = 68-70 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.82 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 164.6, 161.3, 156.9, 150.1, 138.6 (d, J = 6.1 Hz), 138.1, 130.2 (d, J = 8.2 Hz), 126.8, 123.7 (d, J = 2.8 Hz), 122.7,

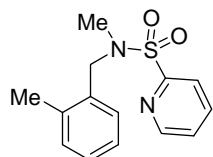
114.8 (dd, $J = 17.6, 22.0$ Hz), 54.5 (d, $J = 1.7$ Hz), 35.2. **EMAR** (**ESI**⁺): calculado para C₁₃H₁₄FN₂O₂S (M+H)⁺: 281,0760. Encontrado: 281,0767.

N-Metil-N-(2-metoxibencil)-2-piridilsulfonamida (223). Sólido blanco. Rendimiento: 78%;



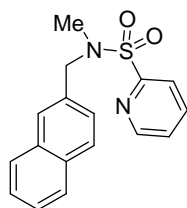
pf = 100-102 °C. **¹H-RMN**: δ 8.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 1.7, 6.7$ Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.90 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 157.4, 150.0, 137.9, 129.5, 128.9, 126.5, 124.2, 122.7, 120.7, 110.3, 55.3, 49.0, 35.7. **ESI**⁺: calculado para C₁₄H₁₇N₂O₃S (M+H)⁺: 293,0960. Encontrado: 293,0968.

N-Metil-N-(2-metilbencil)-2-piridilsulfonamida (224). Sólido blanco. Rendimiento: 80%;



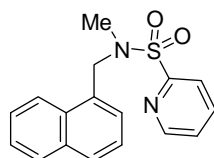
pf = 87-89 °C. **¹H-RMN**: δ 8.75 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.00 (td, $J = 0.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (dt, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 157.0, 150.0, 137.9, 137.3, 133.4, 130.7, 129.4, 128.0, 126.5, 126.0, 123.0, 53.2, 34.8, 19.2. **ESI**⁺: calculado para C₁₄H₁₇N₂O₂S (M+H)⁺: 277,1011. Encontrado: 277,1015.

N-Metil-N-(2-naftilmetil)-2-piridilsulfonamida (225). Sólido blanco. Rendimiento: 68%;



pf = 87-89 °C. **¹H-RMN**: δ 8.75 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (dt, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 2.83 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 157.3, 150.0, 138.0, 133.5, 133.3, 133.1, 128.6, 127.8, 127.7, 127.3, 126.6, 126.3, 126.1 (2C), 122.8, 55.2, 35.1. **ESI**⁺: calculado para C₁₇H₁₇N₂O₂S (M+H)⁺: 313,1011. Encontrado: 313,1016.

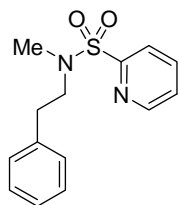
N-Metil-N-(1-naftilmetil)-2-piridilsulfonamida (226). Sólido blanco. Rendimiento: 72%;



pf = 93-95 °C. **¹H-RMN**: δ 8.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.96 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.74 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.7, 150.1, 138.1, 134.0, 131.9, 130.9, 129.1, 128.6, 127.7, 126.8, 126.7, 126.1, 125.1, 124.0, 123.1, 53.5, 34.9. **ESI**⁺: calculado para C₁₇H₁₇N₂O₂S (M+H)⁺: 313,1011. Encontrado: 313,1014.

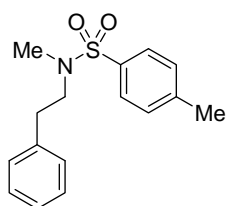
Parte experimental

N-(2-Feniletíl)-N-Metil-2-piridilsulfonamida (240). Sólido blanco. Rendimiento: 85%; **pf** =



99-101 °C. ^1H -RMN: δ 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 3.53 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.93 (m, 2H). ^{13}C -RMN: δ 157.3, 150.0, 138.4, 137.9, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 126.5 (2C), 122.6, 52.7, 36.1, 35.2. **ESI** $^+$: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 277,1011. Encontrado: 277,1016.

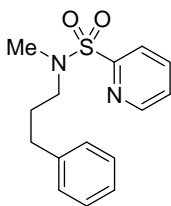
N-(2-Feniletíl)-N-metil-4-metilbencilsulfonamida (241).¹⁷⁹ Siguiendo el procedimiento general pero usando cloruro de tosilo (1.5 equiv) se obtuvo el compuesto como un sólido rosa. Rendimiento: 88%; **pf** = 77-79 °C. ^1H -



RMN: δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.20 (m, 7H), 3.28 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C -RMN: δ 144.3, 138.4, 134.9, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.4 (2C), 126.6, 51.8, 35.2 34.9, 21.5. **ESI** $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 290,1215.

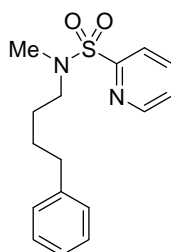
Encontrado: 290,1217.

N-(3-Fenilpropil)-N-Metil-2-piridilsulfonamida (243). Aceite incoloro. Rendimiento: 79%.



^1H RMN: δ 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 1.5, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.67 (m, 2H), 1.89 (m, 2H). ^{13}C RMN: δ 157.2, 150.0, 141.4, 137.9, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 126.0, 122.7, 50.6, 35.5, 32.8, 29.6. **ESI** $^+$: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 291,1167. Encontrado: 291,1169.

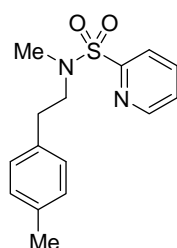
N-(4-Fenilbutil)-N-Metil-2-piridilsulfonamida (245). Aceite incoloro. Rendimiento: 77%.



^1H RMN: δ 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H). ^{13}C RMN: δ 157.3, 150.0, 142.1, 137.8, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 125.8, 122.7, 50.7, 35.6, 35.1, 28.1, 27.3. **ESI** $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 305,1324. Encontrado: 305,1328.

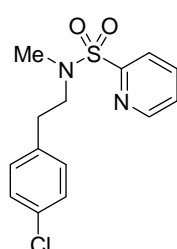
¹⁷⁹ H. Aikawa, S. Tago, K. Umetsu, N. Haginiwa, N. Asao, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1774.

***N*-Metil-*N*-[2-(4-metilfenil)etil]-2-piridilsulfonamida (272).** Sólido blanco. Rendimiento:



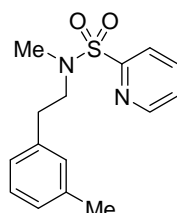
86%; **pf** = 84-86 °C. **¹H-RMN:** δ 8.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). **¹³C-RMN:** δ 157.4, 150.0, 137.8, 136.5, 135.2, 129.2 (2C), 128.7 (2C), 126.4, 122.6, 52.7, 36.0, 34.7, 21.0. **ESI⁺:** calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂S (M+H)⁺: 291,1167. Encontrado: 291,1162.

***N*-[2-(4-Clorofenil)etil]-*N*-Metil-2-piridilsulfonamida (273).** Sólido blanco. Rendimiento:

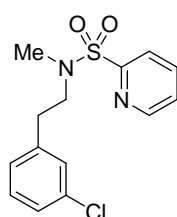


81%; **pf** = 97-99 °C. **¹H-RMN:** δ 8.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H). **¹³C-RMN:** δ 157.3, 150.0, 137.9, 136.8, 132.3, 130.2 (2C), 128.7 (2C), 126.5, 122.6, 52.5, 36.0, 34.5. **ESI⁺:** calculado para C₁₄H₁₆ClN₂O₂S (M+H)⁺: 311,0621. Encontrado: 311,0626.

***N*-Metil-*N*-[2-(3-Metilfenil)etil]-2-piridilsulfonamida (274).** Sólido blanco. Rendimiento:



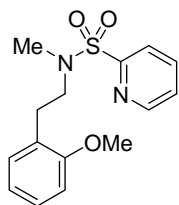
79%; **pf** = 73-75 °C. **¹H RMN:** δ 8.69 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05- 7.00 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 157.4, 149.9, 137.8, 136.0, 135.2, 129.2 (2C), 128.7 (2C), 126.4, 122.6, 52.7, 36.0, 35.1, 21.4. **ESI⁺:** calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂S (M+H)⁺: 291,1167. Encontrado: 291,1162.



***N*-[2-(3-Clorofenil)etil]-*N*-Metil-2-piridilsulfonamida (275).** Sólido blanco. Rendimiento: 84%; **pf** = 90-92 °C. **¹H-RMN:** δ 8.67 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (m, 2H). **¹³C-RMN:** δ 157.2, 150.0, 140.4, 137.9, 134.2, 129.8, 127.1, 126.7, 126.5, 122.6, 52.4, 36.1, 34.9. **ESI⁺:** calculado para C₁₄H₁₆ClN₂O₂S (M+H)⁺: 311,0621. Encontrado: 311,0626.

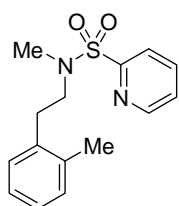
Parte experimental

N-Metil-N-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-piridilsulfonamida (276). Sólido blanco. Rendimiento:



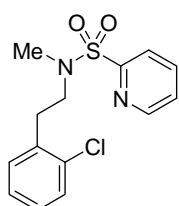
83%; **pf** = 75-77 °C. ¹H-RMN: δ 8.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (m, 2H). ¹³C-RMN: δ 157.5 (2C), 150.0, 137.8, 130.6, 127.9, 126.7, 126.3, 122.6, 120.6, 110.3, 55.3, 50.9, 25.9, 29.9. **ESI**⁺: calculado para C₁₅H₁₉N₂O₃S (M+H)⁺: 307,1116. Encontrado: 307,1119.

N-Metil-N-[2-(2-Metilfenil)etil]-2-piridilsulfonamida (277). Sólido blanco. Rendimiento:



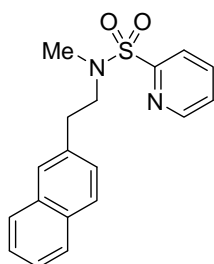
76%; **pf** = 80-82 °C. ¹H-RMN: δ 8.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.22 (s, 4H), 3.42 (2H, m), 2.99 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.4, 150.0, 137.8, 136.5, 136.3, 130.4, 129.5, 126.7, 126.4, 126.2, 122.6, 51.6, 36.1, 32.7, 19.3. **ESI**⁺: calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂S (M+H)⁺: 291,1167. Encontrado: 291,1164.

N-[2-(2-Clorofenil)etil]-N-Metil-2-piridilsulfonamida (278). Sólido blanco. Rendimiento:



85%; **pf** = 102-104 °C. ¹H-RMN: δ 8.66 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.33-7.16 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.97 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.3, 150.0, 137.9, 136.0, 134.0, 131.3, 129.5, 128.2, 127.1, 126.4, 122.6, 50.7, 36.1, 33.0. **ESI**⁺: calculado para C₁₄H₁₆ClN₂O₂S (M+H)⁺: 311,0621. Encontrado: 311,0622.

N-Metil-N-[2-(2-naftil)etil]-2-piridilsulfonamida (279). Sólido marrón. Rendimiento: 76%;



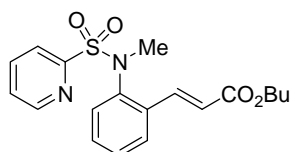
pf = 90-92 °C. ¹H-RMN: δ 8.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.97 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.4, 149.9, 137.8, 135.9, 133.6, 132.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.3 (2C), 126.4, 126.1, 125.5, 122.6, 53.0, 36.1, 35.4. **EMAR (ESI)**⁺: calculado para C₁₈H₁₉N₂O₂S (M+H)⁺: 327,1167. Encontrado: 327,1169.

5.3.2 Procedimiento general para la C–H alquenilación

Se añade en un tubo sellado la correspondiente 2-piridilsulfonilamina, (0.15 mmol), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (0.2-0.3 mmol, 2-

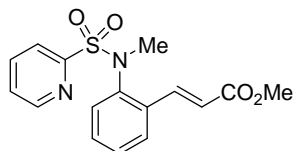
3 equiv, especificado para cada caso). Se establece atmósfera inerte y se adiciona DCE (1.5 mL) y el correspondiente alqueno (0.16-0.3 mmol, 1.1-2 equiv, especificado en cada caso). La mezcla se calienta a 110 °C durante 12 h. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con DCE. Se filtra sobre celita y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (indicado para caso los eluyentes utilizados) obteniéndose finalmente los correspondientes productos alquenilados.

(2E)-3-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (129). Se utilizó acrilato



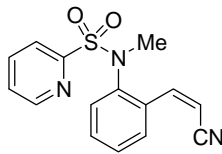
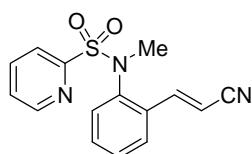
de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 87%. **¹H-RMN:** δ 8.86 (d, J =4.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J =16.1 Hz, 1H), 7.83 (dt, J =1.3, 7.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J =1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.98 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.5, 157.4, 150.2, 144.4, 139.7, 137.8, 134.6, 130.7, 129.2, 128.8, 127.4, 126.7, 123.1, 120.7, 64.5, 40.9, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₉H₂₃N₂O₄S (M+H⁺): 375,1379. Encontrado: 375,1372.

(2E)-3-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (135). Se utilizó acrilato



de metilo (14 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 81%; **pf** = 92-94 °C. **¹H-RMN:** δ 8.81 (d, J =3.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J =16.1 Hz, 1H), 7.85 (dt, J =1.5, 7.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.8, 157.3, 150.2, 140.4, 139.9, 137.8, 134.5, 130.8, 129.2, 128.8, 127.4, 126.7, 123.2, 120.2, 51.7, 41.0. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₆H₁₇N₂O₄S (M+H⁺): 333,0909. Encontrado: 333,0912.

(E) y (Z) N-{2-[-2-Cianovinil]fenil}-N-metil-2-piridilsulfonamida (137). Se utilizó



acrilonitrilo (11 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Se obtuvo una mezcla 52:48 de **E-137** y **Z-137**. Tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt

Parte experimental

9:1) se obtuvo **E-137** (41%), seguido de **Z-137** (39%).

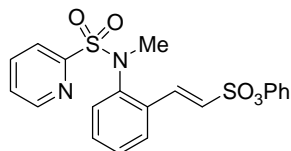
E-137: sólido blanco; **pf** = 99-101 °C. ¹H-RMN: δ 8.73(d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 5.86 (d, *J*= 16.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.0, 150.3, 146.2, 140.2, 138.0, 133.7, 131.8, 129.2, 129.0, 127.1, 126.5, 123.4, 117.9, 98.4, 41.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₄N₃O₂S (M+H⁺): 300,0807. Encontrado: 300,0803.

Z-137: sólido amarillo; **pf** = 88-90 °C. ¹H-RMN: δ 8.83(d, *J*=4.1Hz, 1H), 8.18 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J*= 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (t, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.90 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 5.58 (d, *J*= 12.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 156.8, 150.2, 145.3, 140.4, 138.0, 133.9, 131.4, 129.0, 128.8, 128.1, 127.1, 123.5, 116.9, 97.6, 41.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₄N₃O₂S (M+H⁺): 300,0807. Encontrado: 300,0800.

Ácido (2E)-3-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrílico (139). Se utilizó ácido acrílico (10 µL, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: CH₂Cl₂-AcOEt 1:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 60%. ¹H-RMN (acetone d₆): δ 8.72 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.92 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.40 (d, *J*= 15.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H). ¹³C-RMN (acetone d₆): δ 167.6, 158.4, 151.2, 141.8, 141.1, 139.2, 135.5, 131.7, 129.8, 129.6, 128.2, 128.0, 123.8, 121.1, 41.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₅N₂O₄S (M+H⁺): 319,0753. Encontrado: 319,0757.

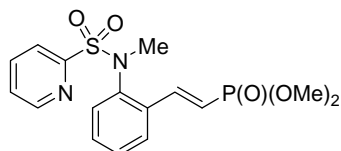
N-[2-[(E)-2-(fenilsulfonil)vinil]fenil]-N-metil-2-piridilsulfonamida (141). Se utilizó fenil vinilsulfona (50 mg, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano:AcOEt 1:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 79%; **pf** = 147-149 °C. ¹H-RMN: δ 8.83 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.68 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=1.6, 7.3 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J*=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 6H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (d, *J*= 15.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 156.7, 150.4, 140.9, 140.5, 138.8, 137.9, 133.4, 132.8, 131.6, 129.5, 129.3 (2C), 129.0, 128.8, 127.9, 127.8 (2C), 127.1, 123.3, 40.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₁₉N₂O₄S₂ (M+H⁺): 415,0786. Encontrado: 415,0786.

(E)-2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}etilenesulfonato de fenilo (143). Se utilizó



vinilsulfonato de fenilo (55 mg, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano:AcOEt 1:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 75%; **pf** = 155-157 °C. **¹H-RMN**: δ 8.70 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.85-7.71 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.83 (d, *J*= 15.7 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.7, 150.5, 149.7, 142.0, 141.0, 140.0, 132.1, 132.0, 129.9 (2C), 129.7, 129.0, 128.2, 127.2, 127.0, 123.2, 123.1, 122.4 (2C), 40.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₁₉N₂O₅S₂ (M+H⁺): 431,0735. Encontrado: 431,0739.

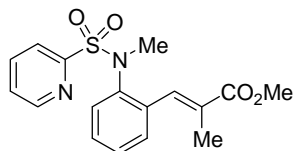
((E)-2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}vinil)fosfonato de dimetilo (145). Se utilizó



vinil fosfonato de dimetilo (39 µL, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: CH₂Cl₂-AcOEt 1:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo.

Rendimiento: 83%; **pf** = 197-199 °C. **¹H-RMN**: δ 8.81 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.64 (dd, *J*=1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.93 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 6.27 (t, *J*= 18.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 157.0, 150.3, 144.3, 140.1, 137.9, 135.0 (d, *J*=24.0 Hz), 130.7, 128.8, 128.5, 127.3, 126.9, 123.3, 116.6 (d, *J*=9.1 Hz), 52.8, 52.7, 40.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₆H₂₀N₂O₅PS (M+H⁺): 383,0831. Encontrado: 383,0838.

(2E)-2-Metil-3-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de metilo (147). Se utilizó

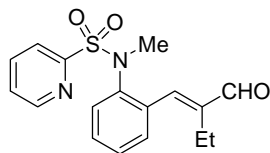


metil metacrilato (33 µL, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 45%. **¹H-RMN**: δ 8.78 (d, *J*=4.7

Hz, 1H), 7.84 (dt, *J*=1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=0.9, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.96 (d, *J*=1.3 Hz, 3H). **¹³C-RMN**: δ 168.5, 157.8, 150.1, 140.1, 137.8, 136.1, 135.9, 130.6, 130.2, 129.2, 129.0, 128.2, 126.6, 122.9, 52.1, 40.4, 14.1. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₇H₁₉N₂O₄S (M+H⁺): 347,1066. Encontrado: 347,1067.

Parte experimental

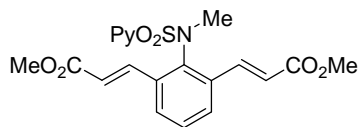
N-{2-[(1*E*)-2-Formilbut-1-en-1-il]fenil}-*N*-metil-2-piridilsulfonamida (**148**).



etilacroleína (29 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano:AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite blanco.

Rendimiento: 41%. $^1\text{H-RMN}$: δ 9.50 (s, 1H), 8.80 (cd, $J=0.9$, 4.7 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.38 (dt, $J=1.2$, 7.6 Hz, 1H), 7.29 (dt, $J=1.6$, 7.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=1.2$, 7.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.43 (c, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 195.4, 157.5, 150.2, 145.9, 145.7, 140.2, 138.0, 135.3, 130.2, 129.9, 129.9, 128.6, 126.9, 123.2, 40.7, 18.2, 13.1. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 331,1116. Encontrado: 331,1119.

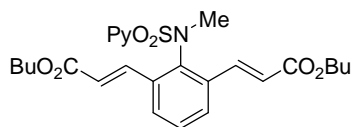
(2*E*,2'*E*)-3,3'-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]-1,3-fenilene}bisacrilato de metilo (**136**).



Se utilizó acrilato de metilo (41 μ L, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (130 mg, 0.45 mmol, 3 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1

obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 81%; **pf** = 105-107 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.82 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 5H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=15.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.45 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.1 (2C), 158.5, 151.8 (2C), 140.5 (2C), 140.2, 138.8, 137.1, 130.2, 129.8 (2C), 127.7, 123.3, 122.6 (2C), 52.5 (2C), 41.2. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 416,1168. Encontrado: 416,1171.

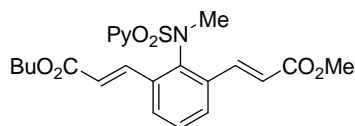
(2*E*,2'*E*)-3,3'-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]-1,3-fenilene}bisacrilato de butilo (**149**).



Se utilizó acrilato de butilo (64 μ L, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (130 mg, 0.45 mmol, 3 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1

obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 75%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.82 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.83-7.66 (m, 6H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=15.9$ Hz, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 1.68 (m, 4H), 1.42 (m, 4H), 0.97 (m, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.1 (2C), 157.5, 150.8 (2C), 139.5 (2C), 139.3, 137.8, 136.2, 129.2, 128.8 (2C), 126.7, 122.4, 121.6 (2C), 64.5 (2C), 40.2, 30.7 (2C), 19.2 (2C), 13.8 (2C). **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 501,2059. Encontrado: 501,2059.

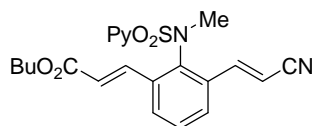
(2*E*,2'*E*)-3,3'-[2-Metil(2-piridilsulfonil)amino]-1,3-fenilene}bisacrilato de butilo y metilo



(150). Se utilizó acrilato de metilo (41 μ L, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (130 mg, 0.45 mmol, 3 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite amarillo.

Rendimiento: 82%. **¹H-RMN:** δ 8.82 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.84-7.65 (m, 5H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.39-6.28 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (s, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.98 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.4, 166.1, 157.5, 150.8, 139.7, 139.4, 139.2, 137.9, 136.2, 136.0, 129.2, 128.9, 128.8, 126.7, 122.4, 121.7, 121.2, 64.5, 51.8, 40.2, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₃H₂₇N₂O₆S (M+H⁺): 459,1590. Encontrado: 459,1598.

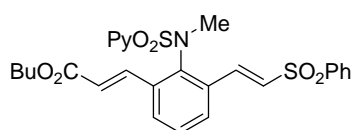
(2*E*)-3-[3-[(*E*)-2-Cianovinil]-2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil]acrilato de butilo



(151). Se utilizó acrilonitrilo (30 μ L, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (130 mg, 0.45 mmol, 3 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el

producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 88%; **pf** = 111-113 °C. **¹H-RMN:** δ 8.78 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 4H), 7.77 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.51-7.22 (m, 3H), 6.80 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.0, 156.8, 151.2, 149.6, 141.8, 139.8, 139.1, 138.1, 137.0, 133.6, 130.2, 129.9, 129.4, 129.1, 127.2, 127.1, 124.1, 122.6, 122.4, 64.7, 39.9, 30.7, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₂H₂₅N₃O₄S (M+H⁺): 426,1488. Encontrado: 426,1483.

(2*E*)-3-[2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]-3-[(*E*)-2-(fenilsulfonil)vinil]fenil]acrilato de butilo



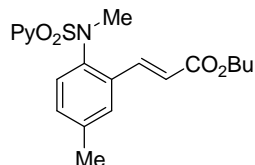
(152). Se utilizó acrilato de butilo (64 μ L, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (130 mg, 0.45 mmol, 3 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt

1:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 81%; **pf** = 131-133 °C. **¹H-RMN:** δ 8.89 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 5H), 7.72-7.51 (m, 7H), 7.38 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.0, 157.0, 151.2, 140.2, 139.6, 139.1, 138.4, 138.1, 136.2, 134.6, 133.5, 130.8, 129.6, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 127.9 (2C), 127.1,

Parte experimental

122.6, 121.9, 64.6, 40.1, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₇H₂₉N₂O₆S₂ (M+H⁺): 541,1467. Encontrado: 541,1469.

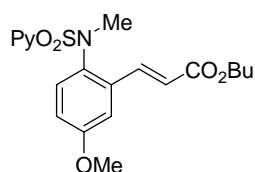
(2E)-3-{4-Metil-2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (179). Se utilizó



acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 81%; **pf** = 85-87 °C. **¹H-RMN**: δ 8.80 (d,

$J=4.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.6, 157.3, 150.2, 139.8, 138.8, 137.8 (2C), 134.1, 131.5, 128.9, 127.9, 126.6, 123.1, 120.3, 64.4, 41.0, 30.8, 21.1, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₅N₂O₄S (M+H⁺): 389,1535. Encontrado: 389,1534.

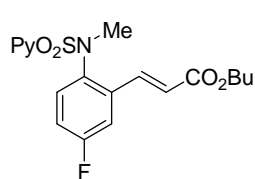
(2E)-3-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]-5-metoxifenil}acrilato de butilo (180). Se utilizó



acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 81%; **pf** = 97-99 °C. **¹H-RMN**: δ 8.80 (d,

$J=4.4$ Hz, 1H), 7.91-7.75 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.11 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=2.9, 8.9$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.5, 159.4, 157.4, 150.2, 139.7, 137.8, 135.6, 133.2, 130.3, 126.7, 123.2, 120.7, 116.8, 111.5, 64.5, 55.5, 41.1, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₅N₂O₅S (M+H⁺): 405,1484. Encontrado: 405,1488.

(2E)-3-{5-Fluoro-2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (181). Se utilizó

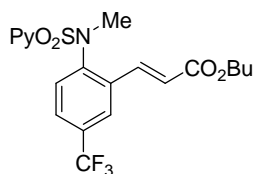


acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 72%; **pf** = 84-86 °C. **¹H-RMN**: δ 8.79 (d, $J=4.4$ Hz,

1H), 7.90-7.79 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=2.9, 9.3$ Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (dt, $J=2.9, 7.6$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.1, 163.7, 160.4, 157.1, 150.2 (d, $J=15.9$ Hz), 138.6

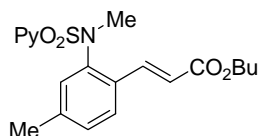
(t, $J=2.3$ Hz), 137.9, 136.8, 136.7, 136.3 (d, $J=3.0$ Hz), 131.1 (d, $J=22.9$ Hz), 126.8, 117.7 (d, $J=22.9$ Hz), 113.7 (d, $J=27.5$ Hz), 64.6, 50.0, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₂₂FN₂O₄S (M+H⁺): 393,1284. Encontrado: 393,1288.

(2E)-3-[2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]acrilato de butilo (182).



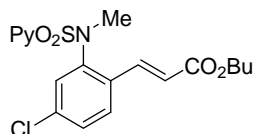
Se utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 70%; **pf** = 97-99 °C. **¹H-RMN**: δ 8.80(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.1, 160.5, 157.5, 150.4, 143.3, 138.5, 138.1, 135.5, 130.1, 127.2, 127.1, 124.6, 124.5, 123.2, 122.3, 64.7, 40.7, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₂F₃N₂O₄S (M+H⁺): 443,1252. Encontrado: 443,1258.

(2E)-3-[4-Metil-2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil]acrilato de butilo (183).



Se utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 74%; **pf** = 67-69 °C. **¹H-RMN**: δ 8.80 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.33 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.95 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.7, 157.3, 150.2, 141.4, 140.2, 139.6, 137.8, 131.5, 129.9, 129.8, 127.1, 126.7, 123.2, 119.5, 64.4, 40.9, 30.8, 21.2, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₅N₂O₄S (M+H⁺): 389,1535. Encontrado: 389,1539.

(2E)-3-[4-Cloro-2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil]acrilato de butilo (184).

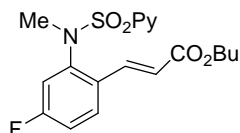


Se utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 68%; **pf** = 79-81 °C. **¹H-RMN**: δ 8.81 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 3H), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.31 (dd, $J=2.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.3, 156.9, 150.3, 141.3, 138.6, 138.0, 135.9, 133.3, 129.6,

Parte experimental

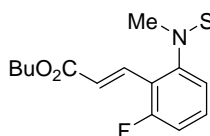
129.2, 128.3, 127.0, 123.2, 121.0, 64.6, 40.8, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₂₂ClN₂O₄S (M+H⁺): 409,0989. Encontrado: 409,0992.

(2E)-3-{4-fluoro-2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (185). Se utilizó acrilato de butilo (24 µL, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro.



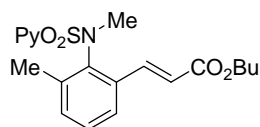
Rendimiento: 48%. **¹H-NMR**: δ 8.75 (d, *J*= 4.1 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J*= 1.6, 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.13 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). **¹³C-NMR**: δ 166.4, 165.0, 157.0, 150.3, 141.8 (d, *J*= 13.9 Hz), 138.7, 138.1, 131.0 (d, *J*= 3.8 Hz), 128.8 (d, *J*= 9.8 Hz), 127.0, 123.2, 120.4, 116.6 (d, *J*= 11.0 Hz), 116.3 (d, *J*= 10.5 Hz), 64.5, 40.8, 30.8, 19.2, 13.8. **ESI⁺**: calculado para C₁₂H₁₂FN₂O₂S (M+H)⁺: 263,0854. Encontrado: 263,0851.

(2E)-3-{2-fluoro-6-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (186). Se utilizó acrilato de butilo (24 µL, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 28%.



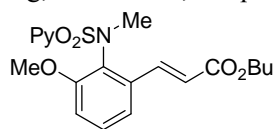
¹H-NMR: δ 8.75 (d, *J*= 4.1 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J*= 1.6, 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.13 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). **¹³C-NMR**: δ 166.8, 163.7, 160.3, 157.2, 150.3, 142.0 (d, *J*= 5.5 Hz), 138.0, 133.9, 130.4 (d, *J*= 10.5 Hz), 126.9, 125.2, 125.1 (d, *J*= 11.6 Hz), 123.3 (d, *J*= 12.1 Hz), 123.1, 116.6 (d, *J*= 23.1 Hz), 64.5, 40.8, 30.7, 19.2, 13.8. **ESI⁺**: calculado para C₁₂H₁₂FN₂O₂S (M+H)⁺: 263,0854. Encontrado: 263,0851.

(2E)-3-{3-Metil-2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (187). Se utilizó acrilato de butilo (43 µL, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 91%; **pf** = 85-87 °C.



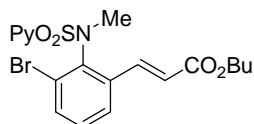
¹H-RMN: δ 8.84 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.36-7.25 (m, 3H), 6.22 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.00 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.2, 158.0, 150.7, 140.3, 140.1, 139.1, 137.8, 134.6, 133.2, 128.8, 126.6, 125.0, 122.1, 120.4, 64.3, 39.2, 30.7, 29.2, 18.7, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₅N₂O₄S (M+H⁺): 389,1535. Encontrado: 389,1536.

(2E)-3-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]-3-metoxifenil}acrilato de butilo (188). Se utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (130 mg, 0.45 mmol, 3 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna



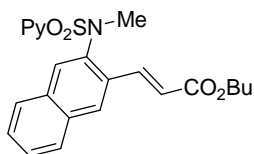
fueron: hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 84%; **pf** = 88-90 °C. **¹H-RMN:** δ 8.78 (d, J =4.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J =16.1 Hz, 1H), 7.89 (dt, J =1.3, 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 1.6, 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.5, 158.2, 157.2, 149.9, 140.1, 137.4, 136.6, 129.6, 128.6, 126.1, 122.2, 121.1, 118.8, 112.7, 69.4, 55.3, 38.7, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₀H₂₅N₂O₅S (M+H⁺): 405,1484. Encontrado: 405,1488.

(2E)-3-{3-Bromo-2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (189). Se utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (130 mg, 0.45 mmol, 3 equiv). Los eluyentes



utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 81%. **¹H-RMN:** δ 8.79 (d, J =4.6 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.57 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22 (t, J =8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.42(m, 2H), 0.97 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 165.9, 158.3, 150.4, 139.5, 139.1, 137.8, 137.7, 135.1, 130.0, 126.7 (2C), 126.4, 122.1, 121.9, 64.5, 38.9, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₉H₂₂BrN₂O₄S (M+H⁺): 453,0484. Encontrado: 453,0489.

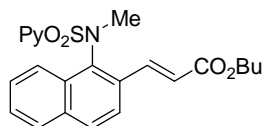
(2E)-3-{1-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]-2-naftil}acrilato de butilo (190). Se utilizó



acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 87%; **pf** = 110-112 °C. **¹H-RMN:** δ 8.58 (cd, J =0.9, 4.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J =16.1 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.62-7.45 (m, 6H), 6.55 (d, J =16.1 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.99 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.6, 157.4, 150.3, 140.2, 137.8, 137.7, 133.9, 132.7, 132.2, 128.6, 128.2, 127.8, 127.6, 127.4 (2C), 126.7, 123.2, 120.8, 64.5, 41.3, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₃H₂₅N₂O₄S (M+H⁺): 425,1535. Encontrado: 425,1538.

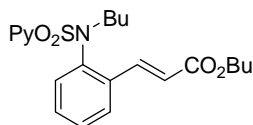
Parte experimental

(2E)-3-{1-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]-2-naftil}acrilato de butilo (191).



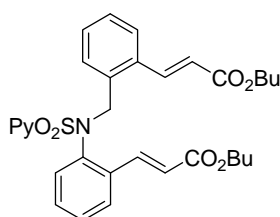
Se utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 89%; **pf** = 115-117 °C. **¹H-RMN**: δ 8.88 (d, J =15.5 Hz, 1H), 8.84 (td, J =0.9, 3.8 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 4H), 7.73 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.84 (d, J =7.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J =15.8 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.98 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.9, 157.8, 150.1, 147.2, 137.8, 137.7, 135.6, 133.5, 130.1, 130.0, 129.1, 128.8, 127.3, 126.7, 126.2, 125.3, 123.6, 120.7, 64.5, 42.1, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₃H₂₅N₂O₄S (M+H⁺): 425,1535. Encontrado: 425,1539.

(2E)-3-{2-[Butil(2-piridilsulfonil)amino]fenil}acrilato de butilo (194).



Se utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 86%; **pf** = 97-99 °C. **¹H-RMN**: δ 8.79 (m, 1H), 7.96 (d, J =16.1 Hz, 1H), 7.81 (dt, J =1.6, 7.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J =0.9, 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J =1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.99 (dd, J =1.3, 7.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J =16.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 6H), 0.97 (m, 3H), 0.85 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.5, 157.5, 150.2, 140.0, 138.5, 137.7, 135.7, 130.5, 130.3, 128.7, 127.1, 126.6, 123.2, 120.4, 64.4, 53.7, 30.8 (2C), 19.8, 19.2, 13.8, 13.6. **ESI⁺**: calculado para C₂₂H₂₉N₂O₄S (M+H⁺): 417,1848. Encontrado: 417,1848.

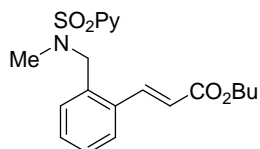
(2E)-3-{2-[[2-[(1E)-3-Butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]bencil}(2-piridilsulfonilo)amino]fenil}acrilato de butilo (195).



Se utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 65%. **¹H-RMN**: δ 8.87 (d, J =4.6 Hz, 1H), 7.86 (dt, J =1.7, 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.56-7.13 (m, 8H), 6.85 (dd, J =1.6, 7.4 Hz, 1H), 5.98 (d, J =16.1 Hz, 1H), 5.92 (d, J =15.6 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 4H), 1.01-0.93 (m, 6H). **¹³C-RMN**: δ 166.4, 166.1, 157.8, 150.4 (2C), 140.5, 139.5, 137.9 (2C), 137.1, 136.5, 134.5, 132.2, 130.5, 130.2,

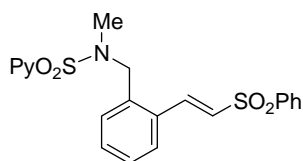
130.1, 129.0, 128.7, 127.1, 126.8, 126.4, 123.2, 120.2 (2C), 64.2 (2C), 54.1, 30.8 (2C), 19.2 (2C), 13.8 (2C). **ESI⁺**: calculado para C₃₃H₃₈NO₆S (M+H⁺): 576,2420. Encontrado: 576,2427.

(2E)-3-(2-([Metil(2-piridilsulfonil)amino]metil}fenil)acrilato de butilo (199). Se utilizó



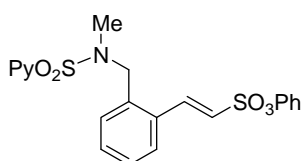
acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 81%. **¹H-RMN**: δ 8.75(d, J =4.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J =15.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J =1.3, 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J =7.4 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.9, 157.0, 150.1, 140.9, 138.0, 134.8, 133.8, 130.3, 129.6, 128.3, 126.9, 126.7, 122.9, 120.9, 64.6, 52.0, 35.3, 30.7, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₅N₂O₄S (M+H⁺): 389,1535. Encontrado: 389,1538.

2-[2-(E)-(Fenilsulfonil)vinil]-N-Metil-N-[(2-piridil)sulfonil]bencilamina (202). Se utilizó



fenil vinil sulfona (50 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: CH₂Cl₂-EtOAc 20:1 obteniéndose el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 73%. **¹H-RMN**: δ 8.76 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 10.5, 9.2, 4.3 Hz, 4H), 7.71–7.22 (m, 6H), 6.80 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.73 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.7, 150.1, 140.4, 139.1, 138.0, 135.3, 133.4, 131.8, 131.0, 130.1, 129.9, 129.3, 128.5, 127.8, 127.5, 126.7, 122.9, 52.3, 35.2.

(E)-2-(2-([N-Metil-N-(2-piridilsulfonil)amino]metil}fenil)etenil-sulfonato de fenilo (203).



Se utilizó fenil vinil sulfonato (52 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 3:1 obteniéndose el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 71%. **¹H-RMN** δ 8.67 (ddd, J = 4.7, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.94–7.80 (m, 3H), 7.56–7.39 (m, 4H), 7.39–7.24 (m, 3H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 6.72 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.66 (s, 3H). **¹³C-RMN** δ 157.0, 150.1, 149.5, 142.8, 138.0, 135.8, 131.7, 130.9, 129.8, 129.7, 128.5, 127.3, 127.2, 126.7, 123.2, 122.8, 122.3, 51.8, 35.4.

Parte experimental

(*E*)-2-{2-[*N*-Metil-*N*-(2-piridilsulfonil)aminometil]fenil}vinil-fosfonato de dimetilo (204).

Se utilizó vinilfosfato de dimetilo (36 μ L, 0.3 mmol, 2.0 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 1:6 obteniéndose el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 80%. **¹H-RMN (acetona-*d*₆)** δ 8.86–8.78 (m, 1H), 8.23–8.11 (m, 2H), 8.11–8.03 (m, 1H), 7.81 (dt, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 18.7, 17.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). **¹³C-RMN (acetona-*d*₆)** δ 157.2, 151.1, 146.8, 146.7, 139.5, 135.7, 135.4, 135.3, 131.8, 131.8, 130.9, 129.6, 128.2, 127.8, 127.8, 123.9, 117.2, 114.7, 53.5, 53.0, 53.0, 35.2.

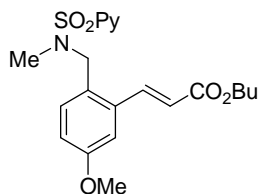
(2*E*)-3-(5-Metil-2-{[metil(2-piridilsulfonil)amino]metil}fenil)acrilato de butilo (227). Se

utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 72%; **pf** = 81-83 °C. **¹H-RMN:** δ 8.75 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, *J*=1.6, 7.5 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*= 15.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.9, 157.1, 150.1, 141.0, 138.0, 137.9, 133.7, 131.9, 131.1, 129.8, 127.4, 126.6, 122.9, 120.6, 64.5, 51.7, 35.1, 20.7, 21.0, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₁H₂₇N₂O₄S (M+H⁺): 403,1692. Encontrado: 403,1696.

(2*E*)-3-(5-Fluoro-2-{[metil(2-piridilsulfonil)amino]metil}fenil)acrilato de butilo (228). Se

utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 69%; **pf** = 94-96 °C. **¹H-RMN:** δ 8.75 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.05-7.90 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.09 (dt, *J*=2.6, 8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.4, 157.1, 150.1, 139.7, 138.0, 135.8 (d, *J*=7.7 Hz), 131.7, 131.6, 130.7 (d, *J*=2.7 Hz), 126.7, 122.9, 122.1, 117.0 (d, *J*=20.5 Hz), 113.3 (d, *J*=22.0 Hz), 64.7, 51.5, 35.2, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₀H₂₄FN₂O₄S (M+H⁺): 407,1441. Encontrado: 407,1442.

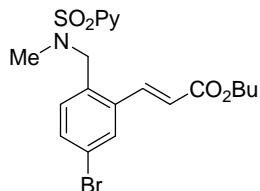
(2E)-3-(2-[[Metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]5-metoxifenil)acrilato de butilo (229). Se



utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite verde. Rendimiento: 38%. **¹H-RMN:** δ 8.75 (m, 1H), 8.05 (d, J =15.7 Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (d, J =7.8

Hz, 1H), 7.08 (d, J =8.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.6, 7.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.7, 159.4, 157.1, 150.1, 140.9, 137.9, 135.1, 131.4, 127.4, 126.6, 122.9, 121.9, 116.1, 111.6, 64.6, 55.4, 51.5, 34.9, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₁H₂₇N₂O₅S (M+H⁺): 419,1641. Encontrado: 419,1647.

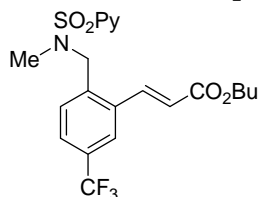
(2E)-3-(5-Bromo-2-[[metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]fenil)acrilato de butilo (230). Se



utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 35%; **pf** = 97-99 °C. **¹H-RMN:**

δ 8.75 (cd, J =1.0, 4.7 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.70 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.40 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J =15.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.4, 157.0, 150.1, 139.4, 138.0, 135.8, 133.8, 133.0, 131.1, 129.7, 126.7, 122.9, 122.3 (2C), 64.7, 51.7, 35.4, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₀H₂₄BrN₂O₄S (M+H⁺): 467,0640. Encontrado: 467,0645.

(2E)-3-[2-[[Metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]-5-(trifluorometil)fenil]acrilato de butilo

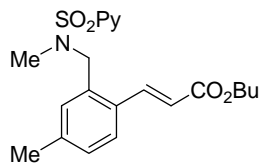


(231). Se utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 41%; **pf** = 91-93 °C. **¹H-RMN:**

δ 8.76 (d, J =4.6 Hz, 1H), 8.05-7.94 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 6.42 (d, J =15.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.3, 160.0, 150.1, 139.4, 138.8, 138.1, 134.4, 130.9, 129.7, 126.8, 126.6, 123.9, 122.9, 122.8, 64.8, 52.0, 35.7, 30.9, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₁H₂₄F₃N₂O₄S (M+H⁺): 457,1409. Encontrado: 457,1405.

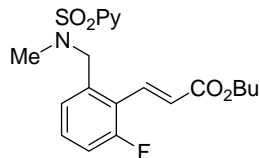
Parte experimental

(2E)-3-(4-Metil-2-[[metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]fenil)acrilato de butilo (232). Se



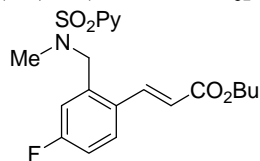
utilizó acrilato de butilo (14 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite naranja. Rendimiento: 78%. **¹H-RMN**: δ 8.75(d, J =4.3 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.93 (dt, J =1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (d, J =7.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 167.0, 157.2, 150.1, 140.7, 138.0, 134.7, 130.9, 130.1, 129.1, 126.8, 126.6, 122.9 (2C), 119.8, 64.5, 51.8, 35.3, 30.7, 21.4, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₁H₂₇N₂O₄S (M+H⁺): 403,1692. Encontrado: 403,1695.

(2E)-3-(2-Fluoro-6-[[metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]fenil)acrilato de butilo (233). Se



utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 78%. **¹H-RMN**: δ 8.76 (d, J =4.5 Hz, 1H), 8.02-7.90 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.02 (dt, J =2.5, 8.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J =15.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.7, 157.1, 150.1, 139.6, 138.1, 137.9 (d, J =7.6 Hz), 129.7 (d, J =3.3 Hz), 129.1, 128.9, 126.7, 122.9, 120.7, 115.9 (d, J =23.1 Hz), 115.4 (d, J =22.0 Hz), 64.6, 51.9, 35.6, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₄FN₂O₄S (M+H⁺): 407,1441. Encontrado: 407,1445.

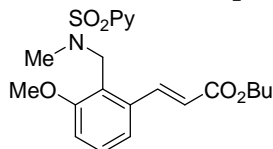
(2E)-3-(4-Fluoro-2-[[metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]fenil)acrilato de butilo (234). Se



utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 78%. **¹H-RMN**: δ 8.75 (d, J =4.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J =1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J =16.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 1.2, 16.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **¹³C-RMN**: δ 167.0, 157.1, 150.1, 138.0, 137.5 (d, J =2.2 Hz), 134.3, 130.6 (d, J =9.9 Hz), 126.7, 125.6 (d, J =13.2 Hz), 124.7 (2C), 122.8, 121.8 (d, J =12.1 Hz), 115.7 (d, J =24.0 Hz), 64.8, 52.2, 35.5, 30.7, 19.9,

13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₄FN₂O₄S (M+H⁺): 407,1441. Encontrado: 407,1445.

(2E)-3-(2-[[Metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]-3-metoxifenil)acrilato de butilo (235). Se

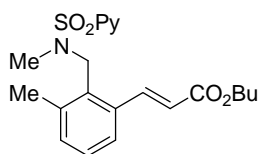


utilizó acrilato de butilo (43 µL, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un

sólido blanco. Rendimiento: 79%; **pf** = 86-88 °C. ¹H-RMN: δ 8.75(d, J=4.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, J=1.6, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.88 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). ¹³C-RMN: δ 166.7,

158.6, 157.6, 150.0, 141.5, 137.8, 136.9, 129.5, 126.4, 123.0, 122.5, 121.5, 119.2, 111.7, 64.6, 55.7, 44.4, 34.5, 30.7, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₁H₂₇N₂O₅S (M+H⁺): 419,1641. Encontrado: 419,1646.

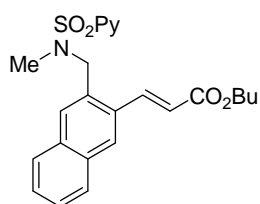
(2E)-3-(3-Metil-2-[[metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]fenil)acrilato de butilo (236). Se



utilizó acrilato de butilo (43 µL, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite

amarillo. Rendimiento: 73%. ¹H-RMN: δ 8.80 (cd, J=1.0, 4.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=15.6 Hz, 1H), 8.00 (cd, J=1.0, 7.9 Hz, 1H), 7.94 (dt, J=1.6, 7.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.41 (t, J=4.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.29 (d, J= 15.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). ¹³C-RMN: δ 166.7, 156.7, 150.1, 142.3, 139.8, 138.0, 135.8, 132.6, 131.9, 128.6, 126.7, 125.0, 123.1, 121.3, 64.5, 48.0, 33.8, 30.7, 20.1, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₁H₂₇N₂O₄S (M+H⁺): 403,1692. Encontrado: 403,1697.

(2E)-3-(3-[[Metil(2-piridilsulfonil)amino]metil]-2-naftil)acrilato de butilo (237). Se



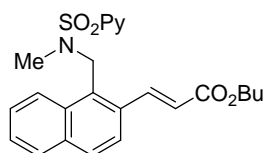
utilizó acrilato de butilo (43 µL, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite

naranja. Rendimiento: 83%; **pf** = 197-199 °C. ¹H-RMN: δ 8.78 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J=15.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 3H), 6.50 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.46 (m, 2H),

Parte experimental

0.97 (m, 3H). ^{13}C -RMN: δ 166.7, 157.2, 150.1, 141.4, 138.0, 133.8, 132.7, 132.1, 131.7, 128.4, 128.1, 127.7, 127.3, 127.1, 126.8, 126.3, 123.0, 121.2, 64.6, 53.0, 35.4, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 439,1692. Encontrado: 439,1695.

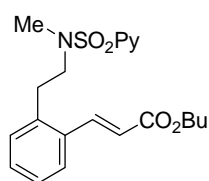
(2E)-3-(1-{[Metil(2-piridilsulfonil)amino]metil}-2-naftil)acrilato de butilo (238). Se



utilizó acrilato de butilo (43 μL , 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite naranja. Rendimiento: 50%. ^1H -RMN: δ 8.87 (d, $J=4.5$ Hz,

1H), 8.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J=1.4$, 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.67-7.53 (m, 4H), 6.46 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). ^{13}C -RMN: δ 166.7, 156.8, 150.2, 141.6, 138.1, 134.4, 133.0, 132.8, 130.1, 129.8, 128.4, 127.6, 126.8, 125.5, 123.5, 123.2 (2C), 121.9, 64.6, 47.0, 34.0, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 439,1692. Encontrado: 439,1696.

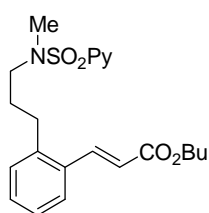
(2E)-3-(2-{2-Metil(2-piridilsulfonil)amino}etil}fenil)acrilato de butilo (246). Se utilizó



acrilato de butilo (24 μL , 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco.

Rendimiento: 87%; $\text{pf} = 65\text{-}67^\circ\text{C}$. ^1H -RMN: δ 8.64 (cd, $J=0.9$, 4.2 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.86 (dt, $J=1.6$, 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.36 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.94 (m, 3H). ^{13}C -RMN: δ 166.9, 157.4, 150.0, 141.2, 137.9, 137.8, 133.3, 130.8, 130.3, 127.3, 126.7, 126.4, 122.7, 120.7, 64.5, 52.3, 36.2, 32.6, 30.8, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 403,1692. Encontrado: 403,1698.

(2E)-3-(2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]propil}fenil)acrilato de butilo (248). Se utilizó

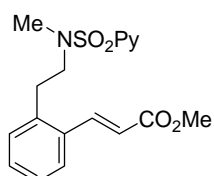


acrilato de butilo (24 μL , 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro.

Rendimiento: 78%. ^1H -RMN: δ 8.68 (dd, $J=0.9$, 4.7 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 3H), 6.36 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.67 (m, 2H),

1.43 (m, 2H), 0.94 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.0, 157.2, 149.9, 141.7, 141.0, 137.8, 133.0, 130.2, 130.1, 126.7 (2C), 126.4, 122.8, 119.8, 64.5, 50.6, 35.4, 30.8, 30.3, 29.5, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 417,1848. Encontrado: 417,1845.

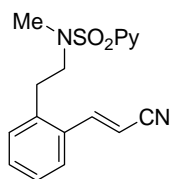
(2E)-3-(2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)acrilato de metilo (250). Se utilizó



acrilato de metilo (15 μL , 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 86%; **pf** = 77-79 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.65 (d, $J=4.4$ Hz, 1H),

7.99-7.91 (m, 2H), 7.86 (dt, $J=1.5$, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 6.34 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.93 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.2, 157.4, 150.0, 141.6, 137.9, 137.8, 132.2, 130.8, 130.3, 127.3, 126.7, 126.4, 122.7, 119.8, 52.3, 51.7, 36.3, 32.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 361,1222. Encontrado: 361,1226.

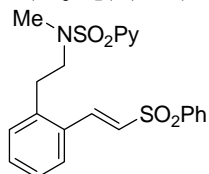
N-(2-{2-[(E)-2-Cianovinil]fenil}etil)-N-metil-2-piridilsulfonamida (251). Se utilizó



acrilonitrilo (11 μL , 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 8:2 obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 72%; **pf** = 93-95 °C. $^1\text{H RMN}$: δ 8.68 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.90

(dt, $J=1.7$, 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 5.82 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$: δ 157.3, 150.0, 147.7, 138.0, 137.6, 132.6, 131.2, 130.9, 127.6, 126.6, 126.0, 122.7, 118.1, 98.4, 52.2, 36.3, 32.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 328,1120. Encontrado: 328,1127.

N-(2-{2-[(E)-2-(Fenilsulfonil)vinil]fenil}etil)-N-metil-2-piridilsulfonamida (252). Se



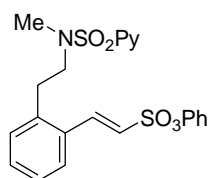
utilizó vinil sulfona de fenilo (28mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 1:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 83%; **pf** = 137-139 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.73 (d, $J=4.4$ Hz,

1H), 8.04-8.00 (m, 4H), 7.94 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.65-7.47 (m, 5H), 7.41-7.24 (m, 3H), 6.84 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.02 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 157.3, 150.1, 140.5, 139.3, 138.4, 138.0, 133.4, 131.2 (2C), 131.1, 129.4 (2C), 129.3, 127.8 (2C), 127.5,

Parte experimental

127.2, 126.5, 122.8, 52.4, 36.2, 32.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₂₃N₂O₄S₂ (M+H⁺): 443,1099. Encontrado: 443,1095.

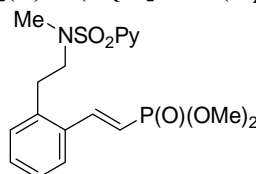
(E)-2-(2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)etilensulfonato de fenilo (253). Se



utilizó vinil sulfonato de fenilo (30mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 1:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco.

Rendimiento: 83%; **pf** = 197-199 °C. **¹H-RMN**: δ 8.59 (m, 1H), 7.88-7.78 (m, 2 H), 7.68 (dd, *J*=2.0, 15.3 Hz, 1H), 7.42-7.13 (m, 10 H), 6.70 (dd, *J*=2.3, 15.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.76 (d, *J*=2.2 Hz, 3H). **¹³C-RMN**: δ 157.3, 150.1, 149.6, 143.3, 138.6, 137.9, 131.7, 131.2, 130.6, 129.9 (2C), 127.6, 127.3, 127.1, 126.5, 122.7, 122.5 (2C), 122.4, 52.1, 36.1, 32.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₂₃N₂O₅S₂ (M+H⁺): 459,1048. Encontrado: 459,1042.

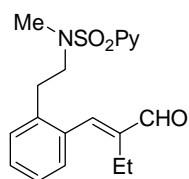
[(E)-2-(2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)vinil]fosfonato de dimetilo (254). Se



utilizó vinilfosfonato de dimetilo (18 μL, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 1:4 obteniéndose el producto como un aceite naranja. Rendimiento: 69%. **¹H-RMN**: δ 8.70 (d, *J*=4.6

Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 6.23 (t, *J*= 17.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 156.2, 149.0, 145.4, 145.3, 136.9, 136.4, 132.8 (d, *J*_{C-P}=22.5 Hz), 129.7, 129.4, 126.3, 125.5 (d, *J*_{C-P}=3.8 Hz), 121.7, 113.5 (d, *J*_{C-P}=171.5 Hz), 51.6, 51.5, 51.3, 35.2, 31.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₈H₂₄N₂O₅PS (M+H⁺): 411,1144. Encontrado: 411,1148.

N-(2-{2-[(1E)-2-Formilbut-1-en-1-il]fenil}etil)-N-metil-2-piridilsulfonamida (255). Se

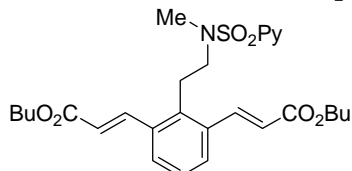


utilizó 2-etilacroleína (29 μL, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro.

Rendimiento: 40%. **¹H-RMN**: δ 9.64 (s, 1H), 8.63 (td, *J*=1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.37 (c, *J*= 7.5 Hz, 2H), 1.04(t, *J*=7.5 Hz, 3H). **¹³C-RMN**: δ 195.5, 157.4, 149.9, 147.7, 146.0, 137.9, 137.0, 134.2, 130.2, 129.3, 128.7, 126.9, 126.5, 122.7, 51.9, 36.3,

33.5, 18.2, 13.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₂₃N₂O₃S (M+H⁺): 359,1429. Encontrado: 359,1427.

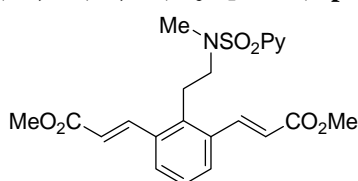
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}-1,3-fenilen)bisacrilato de dibutilo (256).



(256). Se utilizó acrilato de butilo (64 μL, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite amarillo.

Rendimiento: 84%. **¹H-RMN**: δ 8.59 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=15.7 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J*=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.27 (d, *J*= 15.7 Hz, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.62 (m, 4H), 1.35 (m, 4H), 0.88 (m, 6H). **¹³C-RMN**: δ 166.6 (2C), 157.6, 150.0 (2C), 141.4 (2C), 137.9, 136.4, 135.0 (2C), 128.5 (2C), 127.5, 126.4, 122.7, 121.9 (2C), 64.6, 51.4, 36.2, 30.7 (2C), 28.1, 19.2 (2C), 13.7 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₈H₃₇N₂O₆S (M+H⁺): 529,2372. Encontrado: 529,2375.

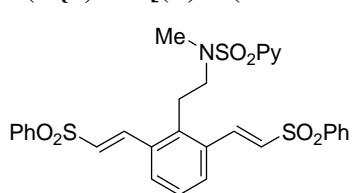
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(2-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}-1,3-fenilene)bisacrilato de dimetilo (257).



Se utilizó acrilato de metilo (41 μL, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido amarillo.

Rendimiento: 89%; **pf** = 92-94 °C. **¹H-RMN**: δ 8.67 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=15.8 Hz, 2H), 7.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.36 (d, *J*= 15.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.38 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.02 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.9 (2C), 157.6, 150.0, 141.8 (2C), 137.9, 136.5, 135.0 (2C), 128.6 (2C), 127.5, 126.4, 122.7, 121.5 (2C), 51.8 (2C), 51.4, 36.3, 28.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₂₅N₂O₆S (M+H⁺): 445,1433. Encontrado: 445,1438.

***N*-(2-{2,6-bis[(*E*)-2-(Fenilsulfonil)vinil]fenil}etil)-*N*-metil-2-piridilsulfonamida (258).**



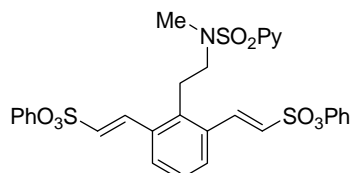
Se utilizó vinil sulfona de fenilo (75mg, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco.

Rendimiento: 79%; **pf** = 197-199 °C. **¹H-RMN**: δ 8.72 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 6H), 7.92 (dt, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J*=1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.45

Parte experimental

(m, 8H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.05 (s, 3H). ^{13}C -RMN: δ 157.3, 150.2, 140.2 (2C), 139.0 (2C), 138.1, 137.5, 133.6 (2C), 133.3 (2C), 131.4 (2C), 129.7 (2C), 129.5 (4C), 127.9 (4C), 127.8, 126.6, 122.9, 51.5, 36.2, 34.2. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 609,1188. Encontrado: 609,1182.

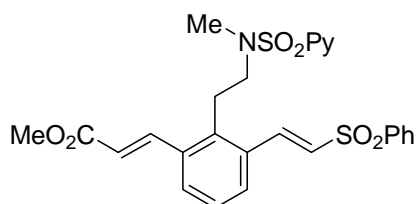
(*E,E*)-2,2'-(2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}-1,3-fenilene)dietilenesulfonato de



difenilo (259). Se utilizó vinil sulfonato de fenilo (83mg, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un

sólido blanco. Rendimiento: 85%; pf = 147-149 °C. ^1H -RMN: δ 8.67 (cd, J =0.9, 4.7 Hz, 1H), 7.95 (td, J =1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.57 (dt, J =7.8 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 5H), 7.31-7.26 (m, 6H), 6.85 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H). ^{13}C RMN: δ 157.2, 150.0, 149.9 (2C), 143.0 (2C), 138.1, 137.7, 132.9 (2C), 130.1 (2C), 130.4 (4C), 128.1, 127.4 (2C), 126.6, 124.7 (2C), 122.7, 122.4 (4C), 51.3, 36.0, 28.0. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 641,1086. Encontrado: 641,1089.

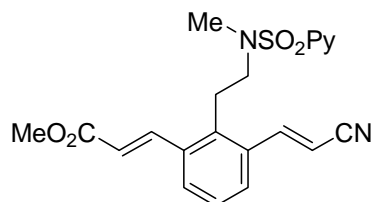
(2*E*)-3-(3-[(*E*)-2-(fenilsulfonil)vinil]fenil)-2-{2-[metil(2-



piridilsulfonilo)amino]etil}fenil)acrilato de metilo (262). Se utilizó vinil sulfona de fenilo (75mg, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Sólido blanco. Rendimiento: 80 %; pf = 197-199 °C. ^1H -NMR: δ 8.74 (d, J =4.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J =6.9 Hz,

1H), 8.08-8.03 (m, 4H), 7.95 (dt, J =1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.48 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 6.86 (d, J =15.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J =15.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.08 (s, 3H). ^{13}C -NMR: δ 166.8, 157.4, 150.1, 141.4, 139.5, 138.0, 137.0, 135.3, 133.5, 132.9, 131.0, 129.4 (2C), 129.3, 128.9, 127.9 (2C), 127.8, 127.6, 126.5, 122.8, 121.8, 51.9, 51.4, 36.2, 28.1. **EMAR** (ESI^+): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 527,1311. Encontrado: 527,1318.

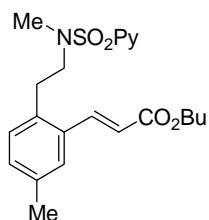
(2E)-3-(3-[(E)-2-cianovinil]-2-{2-[metil(2-piridilsulfonilo)amino]etil}fenil)acrilato de metilo (263).



Se utilizó acrilonitrilo (30 μ L, 0.45 mmol, 3 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Sólido blanco. Rendimiento: 36 % (60% basado en el producto de partida recuperado); pf = 117-119 $^{\circ}$ C. **1 H-NMR**: δ 8.61 (d, J =4.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J =15.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J =1.5, 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J =7.8

Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.24 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J =15.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J =16.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H). **13 C-NMR**: δ 166.8, 157.4, 150.0, 148.0, 141.3, 138.0, 136.2, 134.4, 129.3, 127.9, 127.8, 126.6, 122.7, 121.9, 117.7, 100.0, 51.9, 51.4, 36.3, 28.5. **EMAR (ESI $^{+}$)**: calculado para C₂₁H₂₂N₃O₄S (M+H $^{+}$): 412,1331. Encontrado: 412,1338.

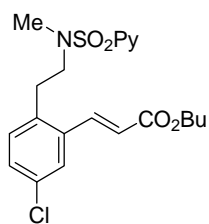
(2E)-3-(5-Metil-2-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)acrilato de butilo (280).



Se utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 75%. **1 H-RMN**: δ 8.66 (d, J =4.0 Hz, 1H), 7.95-7.84 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.36 (d, J =15.6 Hz,

1H), 4.20 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.96 (m, 3H). **13 C-RMN**: δ 167.0, 157.4, 150.0, 141.4, 137.8, 136.8, 134.8, 133.0, 131.2, 130.7, 127.2, 126.4, 122.7, 119.9, 64.5, 52.4, 36.2, 32.2, 30.8, 21.0, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI $^{+}$)**: calculado para C₂₂H₂₉N₂O₄S (M+H $^{+}$): 417,1848. Encontrado: 417,1842.

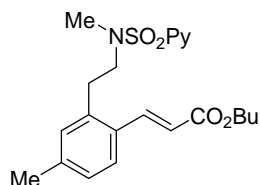
(2E)-3-(5-Cloro-2-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)acrilato de butilo (281).



Se utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 80%. **1 H-RMN**: δ 8.66 (d, J =3.8 Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.52 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.46 (dt, J =1.4, 4.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H),

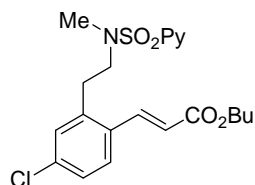
7.20 (d, J =8.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.95 (m, 3H). **13 C-RMN**: δ 166.5, 157.4, 150.0, 139.9, 137.9, 136.1, 135.0, 133.2, 132.2, 130.0, 1326.6, 126.5, 122.7, 121.6, 64.7, 52.1, 36.3, 32.1, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI $^{+}$)**: calculado para C₂₁H₂₆ClN₂O₄S (M+H $^{+}$): 437,1302. Encontrado: 437,1304.

(2E)-3-(4-Metil-2-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)acrilato de butilo (282). Se



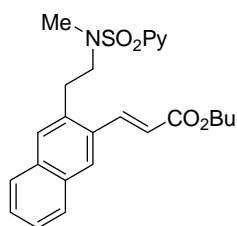
utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 81%. **¹H-RMN:** δ 8.66 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.99-7.85 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.33 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.95 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 167.1, 157.4, 150.0, 141.1, 140.6, 137.9, 137.7, 131.5, 130.3, 128.2, 126.6, 126.4, 122.7, 119.2, 64.4, 52.4, 36.2, 32.6, 30.8, 21.3, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₂H₂₉N₂O₄S (M+H⁺): 417,1848. Encontrado: 417,1846.

(2E)-3-(4-Cloro-2-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)acrilato de butilo (283). Se



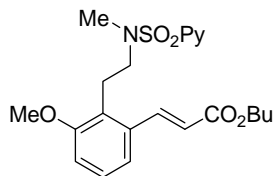
utilizó acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 84%. **¹H-RMN:** δ 8.66 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.36 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.94 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.6, 157.3, 150.0, 140.0, 139.5, 137.9, 135.9, 131.8, 130.6, 128.0, 127.7, 126.3, 122.7, 120.8, 64.6, 52.0, 36.2, 32.5, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₁H₂₆ClN₂O₄S (M+H⁺): 437,1302. Encontrado: 437,1308.

(2E)-3-(3-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}-2-naftil)acrilato de butilo (284). Se



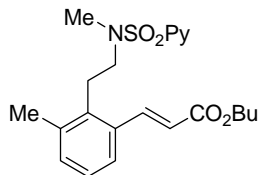
utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite verde. Rendimiento: 75%. **¹H-RMN:** δ 8.65 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 6.50 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.8, 157.4, 150.0, 147.8, 137.8, 134.5, 134.1, 132.3, 131.9, 129.2, 128.1, 127.4, 127.2, 126.7, 126.4, 126.3, 122.6, 120.9, 64.6, 52.2, 36.3, 32.9, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₅H₂₈N₂O₄ (M+H⁺): 453,1848 und: 453,1844.

(2E)-3-(2-{2-[Metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}-3-metoxifenil)acrilato de butilo (285). Se



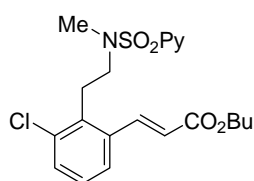
utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 86%. **¹H-RMN:** δ 8.65 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.86 (dt, $J=1.6, 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.02 (m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.94 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.8, 157.9, 157.7, 149.9, 141.6, 137.8, 135.0, 127.7, 126.6, 126.3, 122.6, 121.0, 118.9, 111.5, 64.5, 55.7, 50.5, 35.9, 30.8, 24.8, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₂H₂₉N₂O₅S (M+H⁺): 433,1797. Encontrado: 433,1799.

(2E)-3-(3-Metil-2-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)acrilato de butilo (286). Se



utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 79%. **¹H-RMN:** δ 8.64 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.87 (dt, $J=1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.33 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.95 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.9, 157.5, 150.0, 142.1, 137.9, 137.7, 135.9, 133.8, 132.3, 127.0, 126.4, 124.7, 122.6, 120.0, 64.5, 50.8, 36.2, 30.8, 28.7, 19.9, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₂H₂₉N₂O₄S (M+H⁺): 417,1848. Encontrado: 417,1844.

(2E)-3-(3-Cloro-2-{2-[metil(2-piridilsulfonil)amino]etil}fenil)acrilato de butilo (287). Se



utilizó acrilato de butilo (43 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv). Los eluyentes utilizados para realizar la cromatografía en columna fueron: hexano-AcOEt 9:1 obteniéndose el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 77%. **¹H-RMN:** δ 8.66 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.88 (dt, $J=1.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.95 (m, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.4, 157.6, 150.0, 141.1, 137.9, 136.2, 135.5, 135.1, 130.8, 128.1, 126.4, 125.5, 122.7, 122.3, 64.7, 50.1, 36.1,

Parte experimental

30.7, 29.1, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₁H₂₆ClN₂O₄S (M+H⁺): 437,1302. Encontrado: 437,1306.

5.3.3 Procedimiento general para la N-desulfonilación

Sobre una disolución de los productos alquenilados (0.1 mmol) en una mezcla 1:1 de THF y NH₄Cl sat. se añade Zn en polvo (346 mg, 50 mmol) y se agita a temperatura ambiente hasta consumición del material de partida (72 h). La suspensión se diluye con AcOEt (10 mL) y se filtra sobre celita. El filtrado se lava con NaCl sat (10 mL) y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 9:1).

(2E)-3-[2-(Metilamino)fenil]acrilato de butilo (288). Sólido blanco. Rendimiento: 72%; **pf** = 100-102 °C. ¹H-RMN: δ 7.80 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.72 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.10 (sa, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). ¹³C-RMN: δ 162.4, 140.1, 138.9, 130.6, 128.7, 122.1, 121.8, 120.7, 114.2, 62.8, 34.9, 29.4, 18.9, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₄H₂₀NO₂ (M+H⁺): 234,1494. Encontrado: 234,1499.

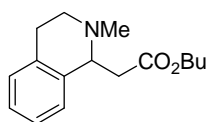
(2E)-3-[2-(Metilamino)fenil]acrilonitrilo (289). Sólido amarillo. Rendimiento: 65%; **pf** = 110-112 °C. ¹H-RMN: δ 7.49 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.74 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.78 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 3.90 (sa, 1H), 2.89 (d, *J*=4.7 Hz, 3H). ¹³C-RMN: δ 147.2, 146.3 (2C), 132.5, 127.4, 119.5, 118.7, 117.5, 111.3, 96.0, 30.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₀H₁₁N₂ (M+H⁺): 159,0922. Encontrado: 159,0927.

(2-Metilisoindol-1-il)acetato de butilo (290). Sólido blanco. Rendimiento: 73%; **pf** = 97-99 °C. ¹H-RMN: δ 7.27-7.14 (m, 4H), 4.26 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 3H), 3.70 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (m, 3H). ¹³C-RMN: δ 172.1, 142.6, 139.3, 127.2, 126.9, 122.7 (2C), 67.1, 64.5, 60.5, 40.7, 39.7, 30.6, 19.1, 13.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₂₂NO₂ (M+H⁺): 248,1651. Encontrado: 248,1656.

2-Metil-1-[(fenilsulfonil)metil]isoindolina (291). Sólido amarillo. Rendimiento: 57%; **pf** = 137-139 °C. ¹H-RMN: δ 7.27-7.14 (m, 4H), 4.26 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 3H), 3.70 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (m, 3H). ¹³C-RMN: δ 133.9 (2C),

129.4 (2C), 128.2 (3C), 127.6, 127.0, 122.8 (2C), 122.2, 65.1, 60.4 (2C), 40.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₆H₁₈NO₂S (M+H⁺): 288,1058. Encontrado: 288,1053.

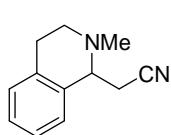
(2-Metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de butilo (292). Aceite amarillo.



Rendimiento: 78%. ¹H-RMN: δ 7.15-7.06 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 3H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (m, 3H). ¹³C-RMN: δ 172.3, 137.8, 134.1, 129.0, 127.3, 126.3, 129.0, 64.4, 60.0, 46.3, 42.3, 41.0,

30.7, 25.1, 19.1, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₆H₂₄NO₂ (M+H⁺): 262,1807. Encontrado: 262,1809.

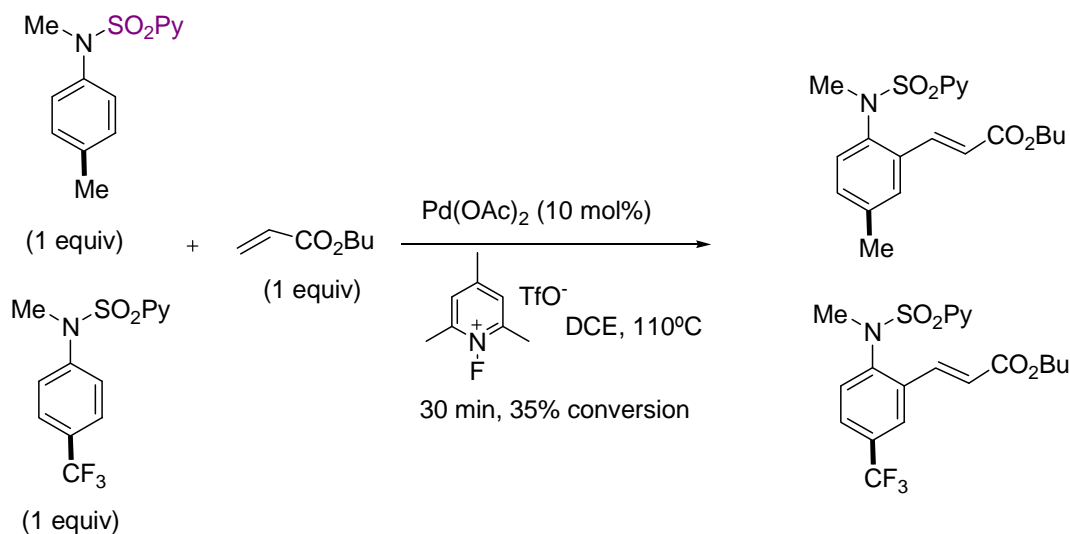
(2-Metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetonitrilo (293). Aceite marrón. Rendimiento:



66%. ¹H-RMN: δ 7.22-7.14 (m, 4H), 3.88 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.88-2.55 (m, 5H), 2.55 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 134.9, 134.8, 129.1, 127.2, 126.9, 126.3, 118.4, 60.4, 48.1, 43.1, 26.9, 24.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₅N₂ (M+H⁺): 187,1235. Encontrado: 187,1238.

5.3.4 Estudios cinéticos competitivos

Reacción de las anilinas 167 y 170 con acrilato de butilo:



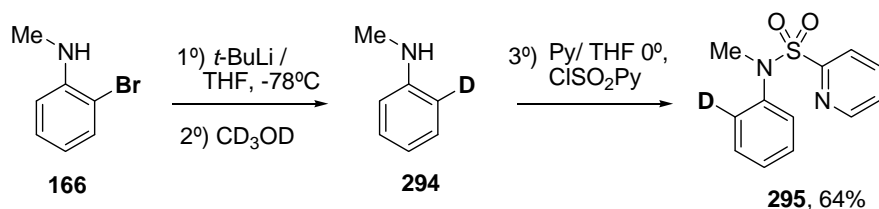
Se adicionan en un tubo sellado las anilinas **167** (25.8 mg, 0.1 mmol) y **170** (31.6 mg, 0.1 mmol), Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87.7 mg,

Parte experimental

0.2 mmol). Se establece atmósfera inerte y después se añade 1 mL de DCE y 8.9 μ L (0.1 mmol) de acrilato de butilo. La mezcla se calentó a 110 °C durante 30 min. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con DCM. Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a presión reducida.

5.3.5 Efecto isotópico cinético intramolecular

Síntesis de la anilina deuterada:

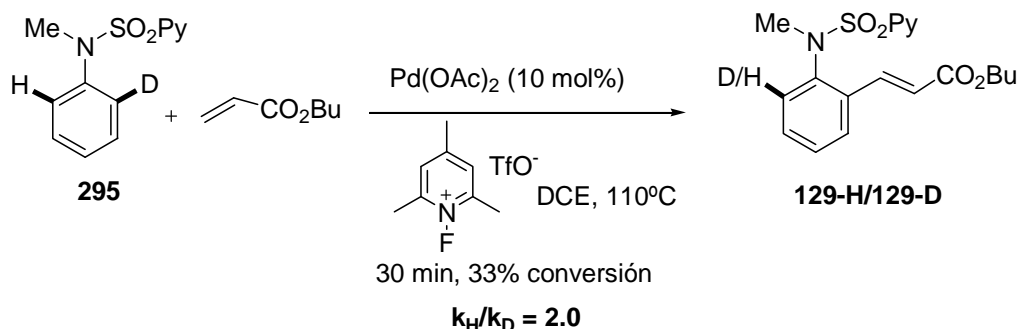


Sobre una disolución de la metilanilina 2-bromada (157 μ L, 1.3 mmol) en THF a -78 °C y en atmósfera inerte se adicionan 2 mL de una disolución de *t*-BuLi (1.7 M en heptano). Se deja agitando 1 h a esa temperatura y después se adicionan 2 mL de metanol deuterado d-4. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se añaden 5 mL de NH₄Cl sat y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y evapora obteniendo un residuo que nuevamente se disuelve en THF anhidro (5 mL). Se adiciona a temperatura ambiente 1 mL de piridina (1.8 mmol) y se deja agitando 5 min. Después se añade lentamente el cloruro de sulfonilpiridina (283 mg, 1.6 mmol) y se deja reaccionando 18 h. Se añade NH₄Cl sat y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua y NaCl sat, se seca con MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 8:2) obteniéndose la correspondiente metilsulfonilpiridil anilina monodeuterada.

N-Fenil-N-metil-2-piridilsulfonamida-*d*₁ (295). Sólido blanco. Rendimiento: 64%; pf = 60-

Me-N-SO₂Py 62 °C. ¹H-RMN: δ 8.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 4H), 3.47 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 157.2, 150.4, 141.8, 138.2, 129.3, 129.2, 127.7, 127.4 (2C), 127.2, 123.5, 40.2. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₂H₁₂DN₂O₂S (M+H)⁺: 250.3040. Encontrado: 250.3041.

Determinación del efecto isotópico cinético intramolecular:

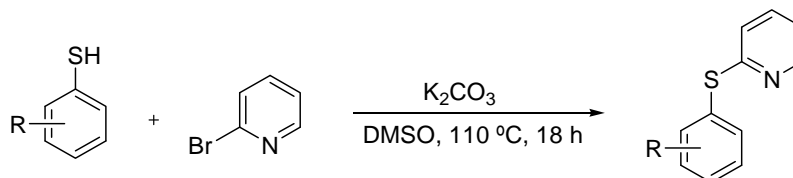


Se adicionan en un tubo sellado la amina monodeuterada **295** (38.5 mg, 0.15 mmol), Pd(OAc)_2 (3.3 mg, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87.7 mg, 0.3 mmol). Se establece atmósfera inerte y después se añade 1.5 mL de DCE y 43 μL (0.3 mmol) de acrilato de butilo. La mezcla se calienta a 110 $^\circ\text{C}$ durante 30 min. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con DCM y se filtra sobre celita. Se concentra a presión reducida y el residuo se purifica en cromatografía en columna (eluyente *n*-hexano:AcOEt 95:5).

5.4 Reacción de alquenilación de aril-2-piridilsulfóxidos

5.4.1 Procedimientos generales para la síntesis de aril-2-(piridil)sulfóxidos

Metodo A: síntesis de los tioéteres **298**, **313** y **338-348**



Procedimiento general¹⁸⁰:

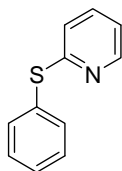
Se agita una solución de 2-bromopiridina (480 μL , 5.0 mmol), K_2CO_3 (1.3 g, 10.0 mmol) y el correspondiente arenotiol (5.0 mmol) en DMSO (4 mL) a 110 $^\circ\text{C}$ durante 18 h. A continuación se deja que llegue la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añade CH_2Cl_2 (5 mL) y H_2O (10 mL). Se extrae con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lava con H_2O , se

¹⁸⁰ M. E. Kopach, *Organic Process Research & Development*, **2007**, *11*, 913.

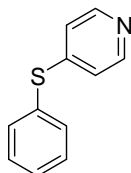
Parte experimental

seca sobre MgSO_4 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (indicado para cada caso) para dar el correspondiente tioéter.

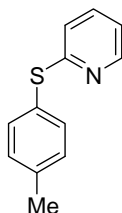
2-(Feniltio)piridina (298). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite incoloro. Rendimiento: 78%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 5.5, 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 161.5, 149.6, 136.7, 134.9 (2C), 131.1, 129.6 (2C), 129.1, 121.4, 119.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 180.0534. Encontrado: 180.0530.



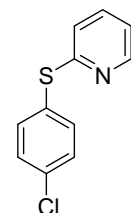
Síntesis de 4-(feniltio)piridina (313). Se preparó siguiendo el procedimiento general usando tiofenol (513 mL, 5.0 mmol), 4-bromopiridina (482 mL, 5.0 mmol) y 3 equiv de K_2CO_3 (2.1 g, 15 mmol). (eluyente: hexano-AcOEt 1:1). Aceite amarillo. Rendimiento: 64%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 6.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 149.4, 148.7 (2C), 134.4 (2C), 129.2 (2C), 128.9, 128.7, 120.0 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 188.0533. Encontrado: 188.0529.



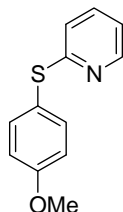
2-[(4-Metilfenil)tio]piridina (338) (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite amarillo. Rendimiento: 79%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.0 (dd, J = 5.0, 6.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 162.1, 149.3, 139.4, 136.6, 135.2 (2C), 130.5 (2C), 127.3, 120.8, 119.6, 21.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 202.0680. Encontrado: 202.0688.



2-[(4-Clorofenil)tio]piridina (339). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite amarillo. Rendimiento: 77%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.42 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 4.7, 6.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 160.3, 149.7, 138.5, 136.8, 136.0 (2C), 135.2, 129.7 (2C), 121.6, 120.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 222.0144. Encontrado: 222.0137.

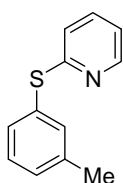


2-[(4-Metoxifenil)tio]piridina (340). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite amarillo.



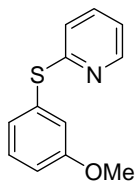
Rendimiento: 74%. **¹H-RMN:** δ 8.40 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (dt, *J* = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). **¹³C-RMN:** δ 162.8, 160.7, 149.4, 137.2 (2C), 136.6, 121.1, 120.4, 119.5, 115.3 (2C), 55.4. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₂H₁₂NOS (M+H)⁺: 218.0640. Encontrado: 218.0631.

2-[(3-Metilfenil)tio]piridina (341). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite amarillo.



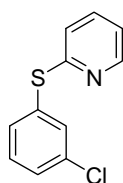
Rendimiento: 81%. **¹H-RMN:** δ 8.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.0, 7.2 Hz, 1H), 7.50-7.20 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). **¹³C-RMN:** δ 161.8, 149.5, 139.5, 136.7, 135.3, 132.0, 130.7, 130.0, 129.5, 121.3, 119.8, 21.3. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₂H₁₂NS (M+H)⁺: 202.0680. Encontrado: 202.0684.

2-[(3-Metoxifenil)tio]piridina (342). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite amarillo.



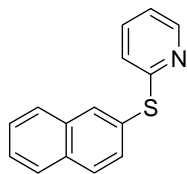
Rendimiento: 82%. **¹H-RMN:** δ 8.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 3H), 3.81 (s, 3H). **¹³C-RMN:** δ 160.3, 149.6, 136.8, 132.2, 130.4 (2C), 127.0, 121.6, 120.0, 119.8, 115.2, 55.4. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₂H₁₂NOS (M+H)⁺: 218.0640. Encontrado: 218.0632.

2-[(3-Clorofenil)tio]piridina (343). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite amarillo.



Rendimiento: 70%. **¹H-RMN:** δ 8.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 5.5, 7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H). **¹³C-RMN:** δ 159.7, 149.8, 136.9, 135.0, 133.9, 133.4, 132.4, 130.5, 129.0, 122.2, 120.5. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₁H₉ClNS (M+H)⁺: 222.0144. Encontrado: 222.0133.

2-[(Naftalen-2-il)tio]piridina (344). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Sólido naranja.

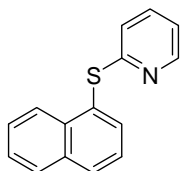


Rendimiento: 65%; **pf** = 54-56 °C. **¹H-RMN:** δ 8.44 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.15 (1H, s), 7.80-7.69 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.42 (dt, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H). **¹³C-RMN:** δ 161.5, 149.7, 136.7, 134.5, 133.9, 133.2, 131.4, 129.3, 128.4, 127.9, 127.8, 127.1, 127.0, 121.6, 120.0. **EMAR (ESI⁺):** calculado

Parte experimental

para $C_{15}H_{12}NS$ ($M+H$)⁺: 238.0690. Encontrado: 238.0687.

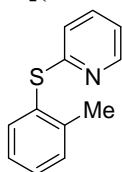
2-[(Naftalen-1-il)tio]piridina (345). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1) Sólido marrón.



Rendimiento: 68%; **pf** = 58-60 °C. ¹**H-RMN**: δ 8.42-8.37 (m, 2H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H). ¹³**C-RMN**: δ 161.7, 150.3, 149.5, 138.5, 136.7, 135.7, 130.9, 128.7, 127.8, 127.4, 126.6, 126.0 (2C), 120.8, 119.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $C_{15}H_{12}NS$ ($M+H$)⁺: 238.0690. Encontrado:

238.0694.

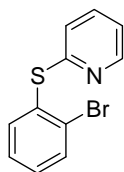
2-[(2-Metilfenil)tio]piridina (346). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite incoloro.



Rendimiento: 75%. ¹**H-RMN**: δ 8.42 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 4.9, 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). ¹³**C-RMN**: δ 161.2, 149.6, 142.7, 136.7, 136.6, 131.0, 129.2 (2C), 127.1, 120.5, 119.6, 20.9. **EMAR(ESI⁺)**: calculado para $C_{12}H_{12}NS$ ($M+H$)⁺: 202.0680. Encontrado:

202.0686.

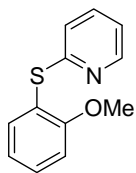
2-[(2-Bromofenil)tio]piridina (347). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Aceite amarillo.



Rendimiento: 75%. ¹**H-RMN**: δ 8.45 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 4.0, 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹³**C-RMN**: δ 159.2, 149.9, 136.9, 136.4, 133.8, 132.9, 130.5, 129.4, 128.4, 122.2, 120.5. **EMAR(ESI⁺)**: calculado para $C_{11}H_9BrNS$ ($M+H$)⁺:

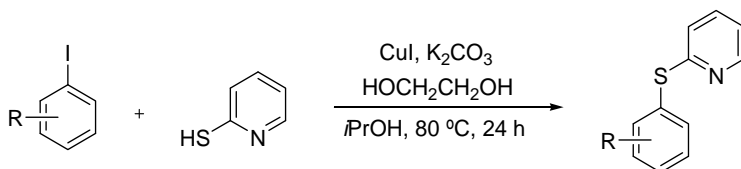
265.9639. Encontrado: 265.9626.

2-[(2-Metoxifenil)tio]piridina (348). (eluyente: hexano-AcOEt 9:1). Sólido blanco.



Rendimiento: 85%; **pf** = 57-59 °C. ¹**H-RMN**: δ 8.40 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.81(s, 3H). ¹³**C-RMN**: δ 161.2, 149.6, 142.7, 136.7, 136.6, 131.0, 129.2 (2C), 127.1, 120.5, 119.6, 20.9. **EMAR(ESI⁺)**: calculado para $C_{12}H_{12}NOS$ ($M+H$)⁺: 218.0640. Encontrado: 218.0632.

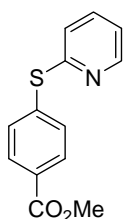
Método B: síntesis de tioéteres 350 y 396.



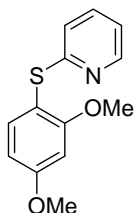
Procedimiento general:¹⁸¹

En un tubo sellado se adiciona CuI (40 mg, 0.2 mmol), K₂CO₃ (276 mg, 2.0 mmol) y el iodoareno correspondiente (1.0 mmol). A continuación se añade isopropanol (1 mL), etilenglicol (111 µL, 2.0 mmol), y 2-mercaptopiridina (110 mg, 1.0 mmol). La solución se agita a 80 °C durante 18 h. A continuación se deja llegar a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt y se filtra sobre celita. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el crudo se purifica en cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso) para dar el correspondiente tioéter.

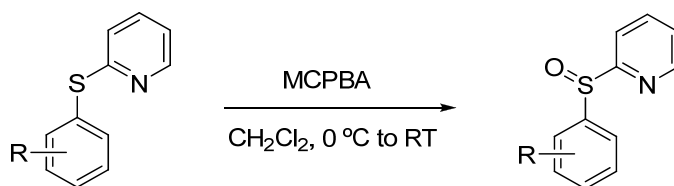
4-[(2-piridil)sulfenil]benzoato de metilo (350). (eluyente: hexano-AcOEt 8:1). Sólido blanco. Rendimiento: 54%; **pf** = 72-73 °C. ¹H RMN: δ 8.42-8.40 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C RMN: δ 166.1, 158.5, 149.7, 138.0, 136.7, 132.4 (2C), 130.1 (2C), 129.5, 123.0, 120.7, 51.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₃H₁₂NO₂S (M+H)⁺: 246.0588. Encontrado: 246.0586.



2-[(2,4-Dimetoxifenil)tio]piridina (401). (eluyente: hexano-AcOEt 3:1). Sólido blanco. Rendimiento: 50%. **pf** = 75-77 °C. ¹H RMN: δ 8.30 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 6.6, 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). ¹³C RMN: δ 162.8, 162.0, 161.2, 149.1, 138.4, 136.3, 119.8, 119.1, 109.2, 105.6, 99.4, 55.8, 55.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₃H₁₄NO₂S (M+H)⁺: 248.0745. Encontrado: 248.0741.



5.4.2 Procedimiento general para la síntesis de 2-(arilsulfenil)piridinas



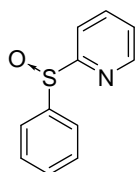
Sobre una disolución del correspondiente tioéter en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C se añade MCPBA (77% peso, 1.1 g, 5.0 mmol) y se deja agitando durante 1 h mientras la temperatura llega a temperatura ambiente. A continuación se añade NaHCO₃ sat y se extrae con CH₂Cl₂.

¹⁸¹ F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3517.

Parte experimental

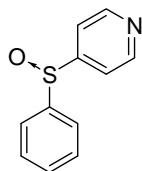
La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso) para proporcionar los correspondientes sulfóxidos.

2-(Fenilsulfinil)piridina (299). (eluyente: hexano-AcOEt 3:1). Sólido blanco. Rendimiento:



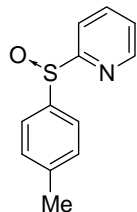
76%; **pf** = 70-72 °C. **^1H -RMN:** δ 8.55 (cd, J = 0.9, 4.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 1H). **^{13}C -RMN:** δ 165.8, 149.7, 144.1, 138.1, 131.1, 129.1 (2C), 124.9 (2C), 124.7, 118.4. **EMAR (ESI^+):** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 204, 0483. Encontrado: 204.0470.

4-(Fenilsulfinil)piridina (312). (eluyente: hexano-AcOEt 1:2). Sólido blanco. Rendimiento:



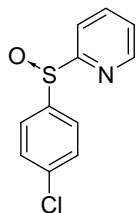
47%; **pf**= 83-84 °C. **^1H -RMN:** δ 8.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H). **^{13}C -RMN:** δ 155.5, 150.3 (2C), 144.1, 131.8 (2C), 129.5, 124.8 (2C), 118.1 (2C). **EMAR(ESI^+):** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 204.0477. Encontrado: 204.0473.

2-[(4-Metilfenilsulfinil)piridina (351). (eluyente: CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1). Sólido blanco.



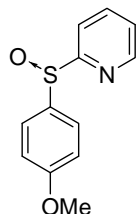
Rendimiento: 73%; **pf** = 88-90 °C. **^1H -RMN:** δ 8.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 2.40 (s, 3H). **^{13}C -RMN:** δ 166.1, 149.7, 141.7, 141.0, 138.1, 129.9 (2C), 125.1 (2C), 124.5, 118.4, 21.4. **EMAR (ESI^+):** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 218.0640. Encontrado: 218.0636.

2-[(4-Clorofenil)sulfinil]piridina (352). (eluyente: CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1). Sólido blanco.



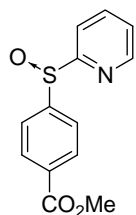
Rendimiento: 76%; **pf** = 113-115 °C. **^1H -RMN:** δ 8.55 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H). **^{13}C -RMN:** δ 165.3, 149.9, 146.1, 138.2, 135.4, 131.2, 120.3, 124.9, 124.6, 123.0, 118.4. **EMAR (ESI^+):** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 238.0093. Encontrado: 238.0091.

2-[(4-Metoxifenil)sulfinil]piridina (353). (eluyente: CH₂Cl₂-AcOEt 9:1). Sólido blanco.



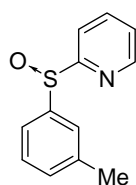
Rendimiento: 68%; **pf** = 100-102 °C. ¹H-RMN: δ 8.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 166.1, 162.2, 149.7, 138.0, 135.2, 127.2 (2C), 124.5, 118.4, 114.7 (2C), 55.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₂NOS (M+H)⁺: 234.0589. Encontrado: 234.0579.

4-[(2-piridil)sulfinil]benzoato de metilo (354). (eluyente: hexano-AcOEt 1:1). Sólido blanco.



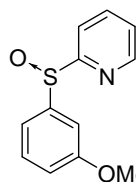
Rendimiento: 88%; **pf** = 144-145 °C. ¹H-RMN: δ 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 1H), 3.91 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 165.9, 165.1, 149.7, 148.9, 138.1, 132.4, 130.0, 124.7, 124.5, 118.3, 52.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₃H₁₂NO₃S (M+H)⁺: 262.0537. Encontrado: 262.0548.

2-[(3-Metilfenil)sulfinil]piridina (355). (eluyente: CH₂Cl₂-AcOEt 9:1). Sólido blanco.



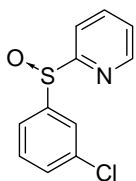
Rendimiento: 75%; **pf** = 93-95 °C. ¹H-RMN: δ 8.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 165.8, 149.7, 143.9, 138.1, 132.0, 130.0, 125.5, 124.6 (2C), 122.2, 118.4, 21.3. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₂NOS (M+H)⁺: 218.0640. Encontrado: 218.0632.

2-[(3-Metoxifenil)sulfinil]piridina (356). (eluyente: CH₂Cl₂-AcOEt 9:1). Aceite incoloro.



Rendimiento: 73%. ¹H-RMN: δ 8.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 6.94 (td, *J* = 2.3, 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 165.6, 160.1, 149.7, 145.3, 138.1, 130.1, 124.7, 118.4, 117.4, 117.1, 109.1, 55.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₂NOS (M+H)⁺: 234.0589. Encontrado: 234.0585.

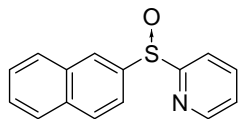
2-[(3-Clorofenil)sulfinil]piridina (357). (eluyente: CH₂Cl₂-AcOEt 9:1). Aceite incoloro.



Rendimiento: 76%. ¹H-RMN: δ 8.60 (cd, *J* = 0.9, 4.7 Hz, 1H), 8.04 (td, *J* = 1.0, 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 1.2, 4.7, 7.6 Hz, 1H). ¹³C-RMN: δ 165.8, 149.9, 146.1, 138.3, 135.4, 131.2, 130.3, 124.9, 124.6, 123.0, 118.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₁H₉ClNOS (M+H)⁺: 238.0093. Encontrado: 238.0091.

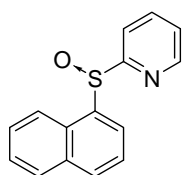
Parte experimental

2-[(Naftalen-2-il)sulfinil]piridina (358). (eluyente: CH₂Cl₂-AcOEt 9:1). Sólido blanco.



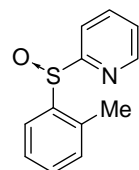
Rendimiento: 71%; **pf** = 100-102 °C. ¹H-RMN: δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94-7.81 (m, 4H), 7.76 (dd, *J* = 1.5, 6.1 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.28 (m, 1H). ¹³C-RMN: δ 165.9, 149.4, 140.3, 138.0, 133.8, 131.9, 130.0, 128.6, 127.2, 126.8, 125.4, 124.6, 124.0, 123.8, 119.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₂NOS (M+H)⁺: 254.0640. Encontrado: 254.0629.

2-[(Naftalen-1-il)sulfinil]piridina (359). (eluyente: CH₂Cl₂-AcOEt 9:1). Sólido naranja.



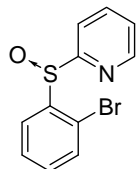
Rendimiento: 69%; **pf** = 79-81 °C. ¹H-RMN: δ 8.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.24 (m, 1H). ¹³C-RMN: δ 165.9, 149.4, 140.3, 138.0, 133.8, 131.9, 130.0, 128.6, 127.2, 126.8, 125.4, 124.6, 124.0, 123.8, 119.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₂NOS (M+H)⁺: 254.0640. Encontrado: 254.0626.

2-[(2-Metilfenil)sulfinil]piridina (360). (eluyente: CH₂Cl₂-AcOEt 9:1). Sólido blanco.



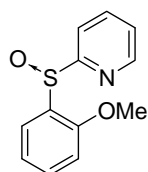
Rendimiento: 73%; **pf** = 111-113 °C. ¹H-RMN: δ 8.54 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 2.71 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 166.4, 149.6, 143.0, 138.0, 137.5, 131.1 (2C), 127.0, 124.5 (2C), 119.0, 19.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₂NOS (M+H)⁺: 218.0640. Encontrado: 218.0629.

2-[(2-Bromofenil)sulfinil]piridina (361). (eluyente: CH₂Cl₂-AcOEt 9:1). Sólido blanco.



Rendimiento: 73%; **pf** = 111-113 °C. ¹H-RMN: δ 8.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H). ¹³C-RMN: δ 164.6, 150.2, 144.1, 138.0, 133.2, 132.6, 128.5, 127.2, 125.3, 121.2, 120.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₁H₉BrNOS (M+H)⁺: 281.9598. Encontrado: 281.9573.

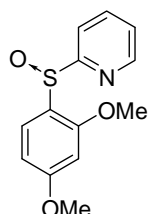
2-[(2-Metoxifenil)sulfinil]piridina (362). (eluyente: hexano-AcOEt 1:3). Sólido blanco.



Rendimiento: 77%; **pf** = 87-89 °C. ¹H-RMN: δ 8.57 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dt, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 1.2, 4.8, 7.4 Hz, 1H), 7.1 (dt, *J* = 0.7, 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 165.2, 156.9, 149.8, 137.7, 132.9, 131.9, 126.6, 124.7, 121.6, 120.4, 111.6, 56.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₂H₁₂NOS (M+H)⁺: 234.0589. Encontrado:

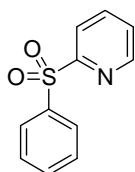
234.0583.

2-[(2,4-Dimetoxifenil)sulfinil]piridina (396). (eluyente: hexano-AcOEt 1:3). Sólido blanco.



Rendimiento: 87%; **pf**= 104-106 °C. **¹H-RMN**: δ 8.41 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.48 (dd, *J*= 2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H). **¹³C-RMN**: δ 164.8, 163.5, 158.2, 149.1, 137.1, 128.4, 124.0, 122.9, 119.7, 105.4, 98.5, 55.4, 55.1. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₃H₁₃NO₃S (M⁺): 263.0616. Encontrado: 263.0614.

Síntesis de la 2-(fenilsulfonyl)piridina (300).



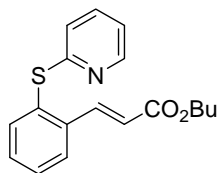
Se sintetizó utilizando el método general antes descrito pero usando 2.2 equiv de MCPBA (77% peso, 2.4 g, 11.0 mmol), partiendo del compuesto **298**, tras purificación por cromatografía en columna (usando como eluyente CH₂Cl₂-AcOEt 9:1) obteniéndose como sólido blanco y 76% de rendimiento; **pf** = 93-95 °C. **¹H-RMN**: δ 8.67 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.91 (dt, *J*= 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 3H), 7.45 (m, 1H). **¹³C-RMN**: δ 158.7, 150.5, 140.0, 138.2, 129.2 (2C), 128.8 (2C), 127.1, 122.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₁H₁₀NO₂S (M+H)⁺: 220.0432. Encontrado: 220.0437.

5.4.3 Procedimientos generales para la C–H alquienilación

5.4.3.1 Procedimientos generales para la C–H alquienilación del 2-piridil tioéter **298**

Se adiciona en un tubo sellado el 2-piridil tioéter **298** (0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol) y el correspondiente oxidante (2.0 equiv). Se establece atmósfera inerte y después se añade el disolvente (2.5 mL) y acrilato de butilo (72 µL, 0.5 mmol, 2.0 equiv) y finalmente se calienta a 110 °C durante 18 h. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con CH₂Cl₂ y H₂O. Se extrae la fase orgánica y se seca sobre MgSO₄. Se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 9:1).

3-{2-[(2-Piridil)tio]fenil}acrilato de butilo (301). Aceite incoloro. **¹H-RMN**: δ 8.40 (d, *J*=



4.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 6.80 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 4.14 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.5, 160.4, 149.7, 142.1, 138.6, 137.1, 136.7, 131.7, 130.7, 129.9, 127.5, 121.4, 120.9, 120.0,

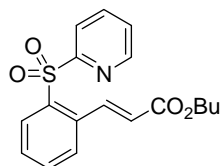
Parte experimental

64.4, 30.7, 19.1, 13.7. **EMAR(ESI+)**: calculado para $C_{18}H_{20}NO_2S$ (M+H)⁺: 314.1215. Encontrado: 314.1201.

5.4.3.2 Procedimientos generales para la C–H alquenilación de la 2-piridil sulfona **300**

Se adiciona en un tubo sellado la 2-piridil sulfona **300** (0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol) y el correspondiente oxidante (2.0 equiv). Se establece atmósfera inerte y después se añade el DCE (2.5 mL) y acrilato de butilo (72 µL, 0.5 mmol, 2.0 equiv) y finalmente se calienta a 110 °C durante 18 h. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con CH₂Cl₂ y H₂O. Se extrae la fase orgánica y se seca sobre MgSO₄. Se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 2:1).

3-{2-[(2-Piridil)sulfonil]fenil}acrilato de butilo (304). Aceite incoloro. ¹H RMN: δ 8.61 (d, J= 4.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.30 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J= 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 6.13 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.97 (t, J= 7.3 Hz, 3H). ¹³C RMN: δ 165.9, 158.8, 150.4, 140.6, 138.0, 137.2, 135.1, 134.2, 130.7, 129.9, 128.5, 127.1, 122.9, 122.6, 64.6, 30.7, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI+)**: calculado para $C_{18}H_{20}NO_4S$ (M+H)⁺: 346.1113. Encontrado: 346.1107.



5.4.3.3 Procedimientos generales para la C–H alquenilación de 2-piridil sulfóxidos

Método A: procedimiento general para la alquenilación C–H usando K₂S₂O₈ como oxidante

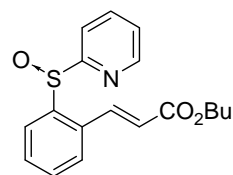
Se adiciona en un tubo sellado el correspondiente 2-piridil sulfóxido (0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol) y K₂S₂O₈ (135 mg, 0.5 mmol, 2.0 equiv). Se establece atmósfera inerte y después se añade DCE (2.5 mL) y el acrilato de butilo (72 µL, 0.5 mmol, 2 equiv) y finalmente se calienta a 110 °C durante 20 h. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con CH₂Cl₂ y H₂O. Se extrae la fase orgánica y se seca sobre MgSO₄. Se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 2:1) obteniéndose los correspondientes productos alquenilados.

Metodo B: Procedimiento general para la C–H alquenilación usando PhI(OAc)₂ como oxidante.

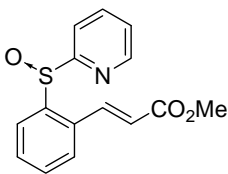
En un tubo sellado se añade el correspondiente 2-piridil sulfoxido (0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol) y PhI(OAc)₂ (0.37-0.75 mmol, 1.5-3.0 equiv, especificado para cada

caso). Se genera atmósfera inerte y después se añade DCE (2.5 mL) y el correspondiente alqueno (0.5-0.75 mmol, 2.0-3.0 equiv, especificado para cada caso). Finalmente se calienta a 110 °C durante 18 h. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con CH₂Cl₂ y H₂O. Se extrae la fase orgánica y se seca sobre MgSO₄. Se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso) obteniéndose los correspondientes productos alquenilados.

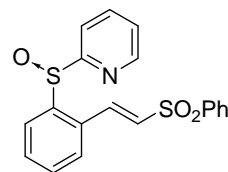
(E)-3-[2-(2-Piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (302). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 µL, 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 2:1) el producto **302** como un aceite amarillo. Rendimiento: 79%. ¹H-RMN: δ 8.50-8.45 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 1.8, 8.9 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C-RMN: δ 166.3, 165.6, 149.8, 143.9, 139.7, 138.0, 134.4, 131.8, 130.6, 127.0, 125.4, 124.5, 121.7, 119.1, 64.6, 30.8, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₈H₂₀NO₃S (M+H)⁺: 330.1164. Encontrado: 330.1167.



(E)-3-[2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de metilo (316). Se siguió el Método A usando acrilato de metilo (45 µL, 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 2:1) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 72%; *pf* = 86-88 °C. ¹H-RMN: δ 8.44-8.38 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97-7.78 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 166.7, 165.6, 149.8, 144.0, 140.0, 138.0, 134.3, 131.4, 130.7, 127.0, 125.4, 124.5, 121.3, 119.0, 51.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₄NO₃S (M+H)⁺: 288.0694. Encontrado: 288.0695.

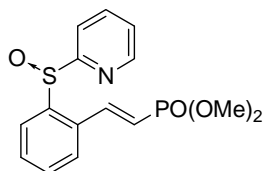


2-{2-[(E)-2-(Fenilsulfinil)vinil]fenilsulfinil}piridina (317). Se siguió el Método A usando vinil sulfona (126 mg, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 2:1) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 65%; *pf* = 164-166 °C. ¹H-RMN: δ 8.49 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.07-8.0 (m, 3H), 7.99 (dd, *J* = 1.3, 5.1 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 1H), 7.67-7.43 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H). ¹³C-RMN: δ 165.3, 149.7, 144.4, 140.5, 138.3, 138.2, 133.5, 132.2, 131.4 (2C), 130.4, 129.3 (2C), 128.0 (2C), 127.6, 125.2, 124.6, 118.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₁₆NO₃S (M+H)⁺: 370.0572. Encontrado: 370.0567.

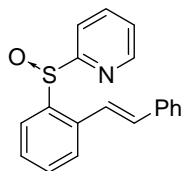


Parte experimental

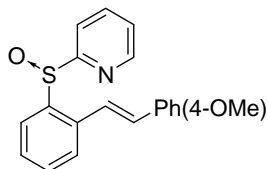
(E)-2-[2-(2-Piridilsulfinil)fenil]vinilfosfonato de dimetilo (318). Se siguió el Método A usando vinil fosfonato (102 μ L, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 1:2) el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 70%. **¹H-RMN:** δ 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.4, 12.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 1.9, 6.9 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 5.4 Hz, 3H). **¹³C-RMN:** δ 165.6, 149.6, 144.2, 143.8 (d, J_{c-p} = 46.7 Hz), 138.1, 134.7 (d, J_{c-p} = 24.2 Hz), 131.4, 130.7, 126.8 (d, J_{c-p} = 1.1 Hz), 125.0, 124.6, 119.0, 116.7 (d, J_{c-p} = 190.3 Hz), 52.8 (d, J_{c-p} = 5.5 Hz), 52.6 (d, J_{c-p} = 5.5 Hz). **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₅H₁₇NO₄PS (M+H)⁺: 338.0616. Encontrado: 338.0601.



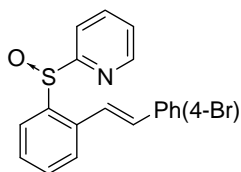
2-{2-[(E)-Estiril]fenilsulfinil}piridina (319). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂ (121 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv) y estireno (86 μ L, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 63%. **¹H-RMN:** δ 8.37 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6, 8.8 Hz, 2H), 7.39-7.16 (m, 7H), 7.01 (d, J = 16.0 Hz, 1H). **¹³C-RMN:** δ 166.3, 149.5, 142.4, 138.0, 137.0, 136.9, 131.9, 131.2, 128.7, 128.3 (2C), 128.2, 126.9 (2C), 125.8, 125.0, 124.6, 123.9, 119.0. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₉H₁₆NOS (M+H)⁺: 306.0953. Encontrado: 306.0939.



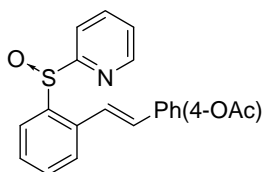
2-{2-[(E)-(4-Metoxiestiril)]fenilsulfinil}piridina (321). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂ (121 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv) y acetato de 4-vinilanol (100 μ L, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un aceite naranja. Rendimiento: 62%. **¹H-RMN:** δ 8.48 (cd, J = 0.7, 3.7 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 1.0, 7.9 Hz, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.0 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.1, 159.8, 149.6, 141.6, 137.9, 137.6, 131.7, 131.3, 129.8, 128.3 (2C), 127.9, 125.7, 125.2, 124.5, 121.8, 119.3, 114.2 (2C), 55.4. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₀H₁₈NO₂S (M+H)⁺: 336.1058. Encontrado: 336.1050.



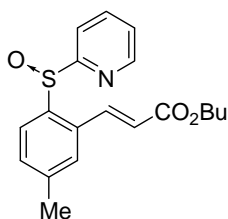
2-{2-[(*E*)-(4-Bromoestiril)]fenilsulfinil}piridina (322). Se siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (121 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv) y acetato de 4-bromoestireno (98 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 57%; **pf** = 86-88 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.9, 6.8 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.8, 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.0, 149.6, 142.1, 138.0, 136.0, 135.9, 131.9 (2C), 131.4, 130.8, 128.6, 128.5 (2C), 126.0, 125.3, 124.8, 124.6, 122.1, 119.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNOS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 384.0055. Encontrado: 384.0051.



Acetato de 4-[(*E*)-2-(2-piridilsulfinil)estiril]fenilo (323). Se siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (121 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv) y acetato de 4-vinilfenilo (115 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 49%; **pf** = 83-85 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 169.4, 166.0, 150.5, 149.6, 142.0, 138.0, 137.0, 134.7, 131.3, 131.0, 128.4, 128.0 (2C), 125.9, 125.2, 124.6, 124.3, 121.9 (2C), 119.2, 21.2. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 364.1007. Encontrado: 364.1009.

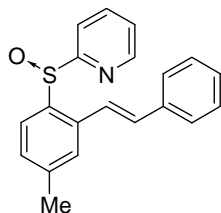


(*E*)-3-[5-Metil-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (363). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 μL , 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 65%; **pf** = 98-100 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.48-8.41 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.40 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.4, 165.7, 149.8, 141.9, 140.8, 139.8, 137.9, 134.3, 131.5, 127.6, 125.8, 124.4, 121.5, 119.1, 64.6, 30.8, 21.4, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 344.1320. Encontrado: 344.1304.

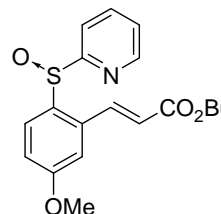


Parte experimental

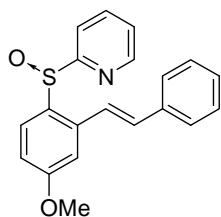
2-{4-Metil-2-[(*E*)-estiril]fenilsulfinil}piridina (364). Se siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (121 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv) y estireno (86 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 45%; $\text{pf} = 101\text{--}103\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.2, 149.6, 141.8, 139.0, 137.8, 137.2, 137.0, 131.9, 129.3, 128.7 (2C), 128.1, 127.0 (2C), 126.6, 125.6, 124.4, 124.1, 119.2, 21.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 320.1109. Encontrado: 320.1115.



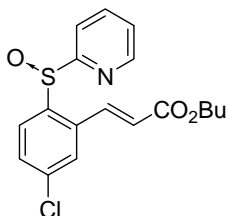
(*E*)-3-[5-Metoxi-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (365). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 μL , 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 69%; $\text{pf} = 87\text{--}89\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.47-8.40 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (dt, $J = 1.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.4, 165.7, 149.8, 141.9, 140.8, 139.8, 137.9, 134.3, 131.5, 127.6, 125.8, 124.4, 121.5, 119.1, 64.6, 30.8, 21.4, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 344.1320. Encontrado: 344.1304.



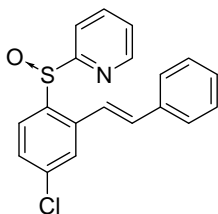
2-{4-Metoxi-2-[(*E*)-estiril]fenilsulfinil}piridina (366). Se siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (121 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv) y estireno (86 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 61%; $\text{pf} = 131\text{--}133\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.39-7.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.0 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.2, 162.1, 149.7, 139.4, 137.8, 136.8, 133.6, 132.4, 128.7 (2C), 128.3, 128.1, 127.0 (2C), 124.3, 123.9, 119.3, 114.3, 111.1, 55.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 336.1058. Encontrado: 336.1063.



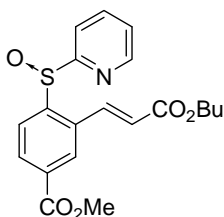
(E)-3-[5-Cloro-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (367). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 μ L, 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 61%; **pf** = 111-113 $^{\circ}$ C. **1 H-RMN:** δ 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.42 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **13 C-RMN:** δ 164.9, 164.2, 149.8, 141.3, 137.4, 137.1, 136.8, 134.9, 129.6, 125.9, 125.8, 123.7, 121.8, 118.0, 63.8, 29.7, 18.2, 12.7. **EMAR (ESI $^{+}$):** calculado para C₁₈H₁₉ClNO₃S (M+H) $^{+}$: 364.0774. Encontrado: 364.0781.



2-{4-Cloro-2-[(E)-estiril]fenilsulfinil}piridina (368). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂ (121 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv) y estireno (86 μ L, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 54%; **pf** = 86-88 $^{\circ}$ C. **1 H-RMN:** δ 8.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42-7.25 (m, 5H), 7.05 (d, J = 16.1 Hz, 1H). **13 C-RMN:** δ 165.8, 149.7, 140.4, 138.8, 137.7, 136.5, 133.3, 128.8 (2C), 128.6, 128.3, 127.2 (2C), 126.7, 125.8, 124.7, 122.8, 119.1. **EMAR (ESI $^{+}$):** calculado para C₁₉H₁₅ClNOS (M+H) $^{+}$: 340.1109. Encontrado: 340.1113.

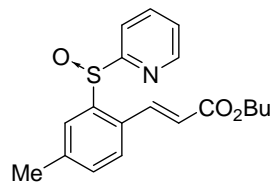


(E)-3-[5-Metoxycarbonil-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (369). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂ (161 mg, 0.5 mmol, 2 equiv) y acrilato de butilo (38 μ L, 0.26 mmol, 1.05 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 41%; **pf** = 92-94 $^{\circ}$ C. **1 H-RMN:** δ 8.39 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.95 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 6.47 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **13 C RMN:** δ 166.1, 165.6, 165.0, 149.9, 148.3, 138.9, 138.1, 134.4, 132.8, 131.1, 128.1, 125.2, 124.7, 122.6, 119.1, 64.7, 52.6, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI $^{+}$):** calculado para C₂₀H₂₂NO₅S (M+H) $^{+}$: 388.1218. Encontrado: 388.1228.

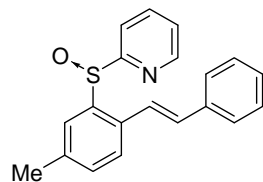


Parte experimental

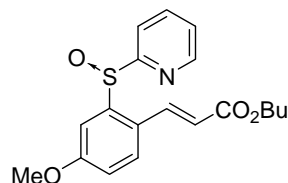
(E)-3-[4-Metil-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (370). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 μ L, 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 77%; **pf** = 85-87 °C. **¹H-RMN:** δ 8.48-8.40 (m, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.5, 165.6, 149.8, 143.5, 141.5, 139.6, 137.9, 132.3, 131.5, 126.9, 125.5, 124.5, 120.6, 119.1, 64.5, 30.8, 21.4, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₉H₂₂NO₃S (M+H)⁺: 344.1320. Encontrado: 344.1316.



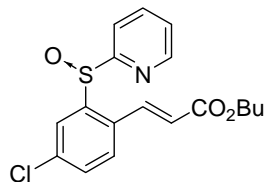
2-{5-Metill-2-[(E)-estiril]fenilsulfinil}piridina (371). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂ (121 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv) y estireno (86 μ L, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 47%; **pf** = 145-147 °C. **¹H-RMN:** δ 8.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.95 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). **¹³C-RMN:** δ 166.1, 149.6, 141.6, 138.7, 137.9, 137.1, 124.4, 132.3, 131.2, 128.7 (2C), 128.0, 126.9 (2C), 125.9, 125.2, 124.5, 124.0, 119.2, 21.2. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₀H₁₈NOS (M+H)⁺: 320.1109. Encontrado: 320.1113.



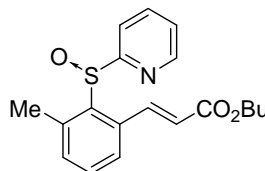
(E)-3-[4-Metoxi-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (372). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 μ L, 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 72%; **pf** = 80-82 °C. **¹H-RMN:** δ 8.42 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 1.2, 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 166.6, 165.4, 161.7, 149.8, 145.5, 139.2, 137.9, 130.0, 128.3, 126.4, 124.6, 119.0, 118.4, 108.5, 64.4, 55.7, 30.8, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₉H₂₂NO₄S (M+H)⁺: 360.1270. Encontrado: 360.1284.



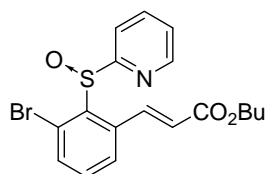
(E)-3-[4-Cloro-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (373). Se siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (161 mg, 0.5 mmol, 2 equiv) y acrilato de butilo (108 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 73%; **pf** = 86-88 °C. **^1H -RMN:** δ 8.47 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C -RMN:** δ 166.6, 165.4, 161.7, 149.8, 145.5, 139.2, 137.9, 130.0, 126.4, 124.6, 119.0, 118.4, 108.5, 64.4, 55.7, 30.8, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI^+):** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 364.0774. Encontrado: 364.0776.



(E)-3-[3-Metil-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (374). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 μL , 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 68%; **pf** = 98-100 °C. **^1H -RMN:** δ 8.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.12 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C -RMN:** δ 166.2, 164.7, 149.8, 140.8, 140.7, 140.0, 137.1 (2C), 132.9, 131.8, 126.2, 123.9, 121.7, 120.7, 64.5, 30.8, 20.0, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI^+):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 344.1320. Encontrado: 344.1325.



(E)-3-[3-Bromo-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (375). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 μL , 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un aceite naranja. Rendimiento: 77%. **^1H -RMN:** δ 8.46-8.41 (m, 2H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.02 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 2.3, 6.7 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C -RMN:** δ 164.7, 163.2, 148.9, 140.3, 138.1, 137.9, 136.2, 133.9, 131.9, 126.9, 124.8, 123.3, 121.6, 120.0, 63.5, 29.7, 18.1, 12.7. **EMAR (ESI^+):** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 408.0269. Encontrado: 408.0274.



Parte experimental

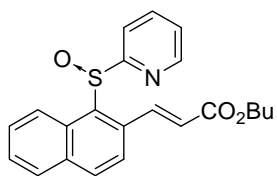
(E)-3-[3-Metoxi-2-(2-piridilsulfinil)fenil]acrilato de butilo (376). Se siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (161 mg, 0.5 mmol, 2 equiv) y acrilato de butilo (108 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto **376** como un aceite naranja. Rendimiento: 81%. ^1H -RMN: δ 8.45-8.37 (m, 2H), 8.12 (dd, $J = 0.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN: δ 166.1, 165.1, 159.2, 149.4, 140.1, 138.6, 136.9, 133.7, 130.3, 123.7, 122.9, 121.1, 120.1, 113.6, 64.6, 58.2, 30.8, 19.2, 13.7. EMAR (ESI^+): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 360.1270. Encontrado: 360.1259.

2-{2-Metoxi-6-[(E)-estiril]fenilsulfinil}piridina (377). Se siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y estireno (86 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido marrón. Rendimiento: 40%; $\text{pf} = 125\text{-}127$ $^\circ\text{C}$. ^1H -RMN: δ 8.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.39-7.17 (m, 7H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H). ^{13}C -RMN: δ 165.3, 159.0, 149.1, 141.7, 136.7, 136.5, 133.4, 133.0, 128.7, 128.5 (2C), 128.0, 126.8 (2C), 124.2, 123.4, 120.8, 119.3, 111.2, 56.0. EMAR (ESI^+): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 336.1058. Encontrado: 336.1054.

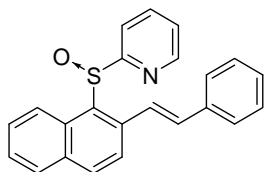
(E)-3-[2-(2-Piridilsulfinil)naftalen-3-il]acrilato de butilo (378a) y (2E)-3-[2-(2-piridilsulfinil)naftalen-1-il]acrilato de butilo (378b). Se siguió el Método A usando acrilato de butilo (72 μL , 0.5 mmol, 2 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto (como mezcla **378a**+**378b** en relación 2.7:1) como un aceite naranja. Rendimiento: 69%. ^1H -RMN: δ 8.60-8.55 (m, **378a**+**378b**), 8.51 (m, **378a**+**378b**), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, **378b**), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, **378b**), 8.16-8.0 (m, **378a**+**378b**), 7.95-7.86 (m, **378a**+**378b**), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, **378b**), 7.61-7.35 (m, **378a**+**378b**), 7.30 (m, **378a**+**378b**), 6.85 (d, $J = 16.0$ Hz, **378b**), 6.50 (d, $J = 15.8$ Hz, **378a**), 4.34 (dt, $J = 1.4, 6.5$ Hz, **378b**), 4.28 (t, $J = 6.3$ Hz, **378a**), 1.76 (m, **378a**+**378b**), 1.50 (m, **378a**+**378b**), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, **378a**+**378b**). ^{13}C -RMN: δ 166.3, 165.9, 165.8, 165.5, 149.8, 149.7, 140.5, 140.4, 138.6, 138.1, 138.0, 134.5, 134.2, 133.3, 130.8, 130.4, 129.7, 129.4,

128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.1, 126.8, 125.8, 125.5, 124.6, 124.3, 121.3, 120.8, 119.5, 118.6, 64.9, 64.6, 30.8 (2C), 19.2 (2C), 13.8 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₂₂NO₃S (M+H)⁺: 380.1320. Encontrado: 380.1305.

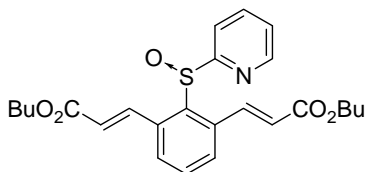
(E)-3-[1-(2-Piridilsulfinil)naftalen-2-il]acrilato de butilo (379). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂ (161 mg, 0.5 mmol, 2 equiv) y acrilato de butilo (108 µL, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 72%; **pf** = 120-122 °C. **¹H-RMN**: δ 8.82-8.75 (m, 2H), 8.36 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.22 (dt, *J* = 1.3, 6.7 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.2, 164.6, 149.9, 140.3, 137.4, 137.3, 135.8, 134.5, 133.0, 131.4, 128.7, 128.1, 127.4, 124.9, 124.0, 123.9, 123.1, 120.5, 64.7, 30.8, 19.2, 13.8. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₂₂NO₃S (M+H)⁺: 380.1320. Encontrado: 380.1297.



2-{2-[(E)-Estiril]naftalen-1-ilsulfinil}piridina (380). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂ (161 mg, 0.5 mmol, 2 equiv) y estireno (86 µL, 0.5 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 43%; **pf** = 161-163 °C. **¹H-RMN**: δ 8.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.44-7.26 (m, 6H), 7.21-7.06 (m, 2H). **¹³C-RMN**: δ 165.1, 149.9, 139.2, 137.1, 136.9, 134.6, 133.8, 133.5, 132.8, 131.8, 128.8 (2C), 128.7, 128.4, 127.8, 127.1 (2C), 126.4, 124.8, 124.4, 124.1, 123.8, 120.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₃H₁₈NOS (M+H)⁺: 356.1109. Encontrado: 356.1114.



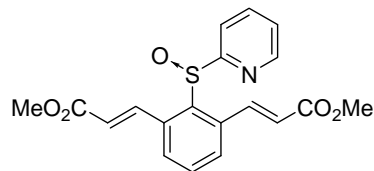
(E,E)-3,3'-[2-(2-Piridilsulfinil)-1,3-fenil]bisacrilato de dibutilo (303). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y acrilato de butilo (180 µL, 1.25 mmol, 5 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 78%; **pf** = 88-90 °C. **¹H-RMN**: δ 8.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 8.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.42 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). **¹³C-RMN**: δ 165.9 (2C), 164.4, 149.8 (2C), 140.5, 140.1 (2C), 137.7, 137.2, 132.2, 129.2 (2C),



Parte experimental

124.1, 122.2 (2C), 120.8, 64.6 (2C), 30.8 (2C), 19.2 (2C), 13.7 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₅H₃₀NO₅S (M+H)⁺: 456.1845. Encontrado: 456.1824.

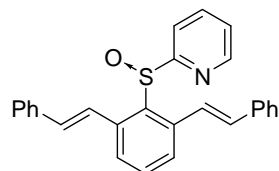
(E,E)-3,3'-[2-(2-Piridilsulfenil)-1,3-fenil]bisacrilato de dimetilo (381). Se siguió el Método



B usando PhI(OAc)₂ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y acrilato de metilo (112 µL, 1.25 mmol, 5 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 73%; **pf** = 94-96 °C. **¹H-RMN**: δ 8.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 8.42 (cd, *J* = 0.8, 4.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* =

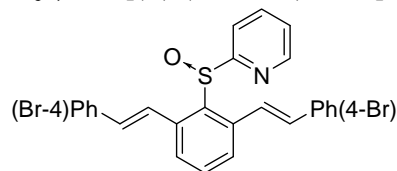
0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H). **¹³C-RMN**: δ 166.3 (2C), 164.3, 149.8 (2C), 140.6, 140.4 (2C), 137.7, 137.2, 132.3, 129.3 (2C), 124.1, 122.5 (2C), 120.8, 51.9 (2C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₁₈NO₅S (M+H)⁺: 372.0906. Encontrado: 372.0901.

2-{2,6-Bis[(E)-estiril]fenilsulfenil}piridina (382). Se siguió el Método B usando PhI(OAc)₂



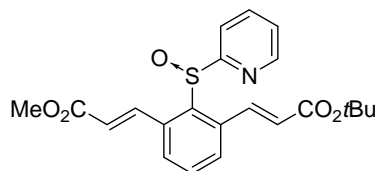
(241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y estireno (143 µL, 1.25 mmol, 5 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 89%; **pf** = 90-92 °C. **¹H-RMN**: δ 8.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.49-7.16 (m, 14H), 6.96 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H). **¹³C-RMN**: δ 165.2, 149.7, 140.7, 137.8, 136.9 (2C), 136.7, 132.9 (2C), 132.3, 128.7 (4C), 128.1 (2C), 126.9 (4C), 126.6 (2C), 124.9 (2C), 123.7 (2C), 120.5. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₇H₂₂NOS (M+H)⁺: 408.1422. Encontrado: 408.1415.

2-{2,6-Bis[(E)-(4-bromo)estiril]fenilsulfenil}piridina (383). Se siguió el Método B usando



PhI(OAc)₂ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y 4-bromoestireno (163 µL, 1.25 mmol, 5 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 73%; **pf** = 92-94 °C. **¹H-RMN**: δ 8.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 5H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.09 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H). **¹³C-RMN**: δ 165.1, 149.7, 140.4 (2C), 137.9, 136.8, 135.8 (2C), 132.7, 131.8 (4C), 131.6 (2C), 128.4 (4C), 126.7 (2C), 125.6 (2C), 123.8, 122.0 (2C), 120.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₇H₂₀Br₂NO₃S (M+H)⁺: 563.9632. Encontrado: 563.9623.

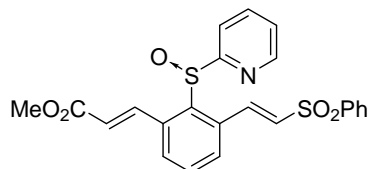
(*E,E*)-3,3'-[2-(2-Piridilsulfinil)-1,3-fenil]bisacrilato de *tert*-butilo y metilo (384). Se siguió



el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y acrilato de *t*-butilo (108 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 82%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, J =

1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 6.23 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.3, 165.1, 164.4, 149.8, 140.6, 140.4, 139.1, 138.0, 137.5, 137.1, 132.2, 129.3, 128.9, 124.9, 124.1, 122.4, 120.9, 80.9, 51.9, 28.2 (3C). **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 410.1790. Encontrado: 410.1796.

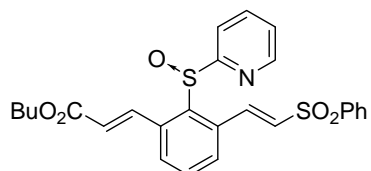
3-{3-[(*E*)-2-(Fenilsulfonyl)vinil]-2-[(2-piridil)sulfinil]fenil}acrilato de metilo (385). Se



siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y acrilato de metilo (68 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 52%; **pf** = 175-177 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ

8.53 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.63-7.42 (m, 6H), 7.28 (m, 1H), 6.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.3, 163.8, 149.8, 141.1, 140.2, 138.6, 137.8 (2C), 135.2, 133.6, 132.2, 131.8, 131.4, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 128.4 (2C), 124.4, 123.0, 120.8, 52.0. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 454.0783. Encontrado: 454.0763.

3-{3-[(*E*)-2-(Fenilsulfonyl)vinil]-2-[(2-piridil)sulfinil]fenil}acrilato de butilo (386). Se



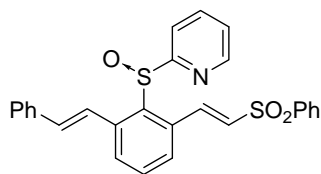
siguió el Método B usando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y acrilato de butilo (108 μL , 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 55%; **pf** = 178-180 °C. $^1\text{H-RMN}$: δ

8.54 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 4H), 7.64-7.49 (m, 7H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.66 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 165.9, 163.8, 149.9, 141.1, 140.2, 139.9, 138.6, 137.8 (2C), 135.2, 133.6, 132.1, 131.4, 129.8, 129.7, 129.4 (2C), 127.9 (2C), 124.4, 123.4, 120.7,

Parte experimental

64.7, 30.7, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₆H₃₀NO₅S (M+H)⁺: 496.1252. Encontrado: 496.1250.

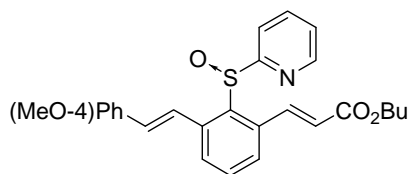
2-{2-[(E)-2-(Fenilsulfinil)vinil]-6-[(E)-estiril]fenilsulfinil}piridina (387). Se siguió el



Método B usando PhI(OAc)₂ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y estireno (86 µL, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 51 % ; **pf** = 175-177 °C. **¹H-RMN**: δ 8.60 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 8.42 (cd, *J* =

0.8, 3.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.0 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 3H), 7.82 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.65-7.19 (m, 10H), 6.91 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H). **¹³C-RMN**: δ 164.3, 149.9, 141.0, 140.4, 139.6, 139.3, 137.6, 136.6, 135.0, 133.9, 133.5, 132.1, 130.8, 129.3 (2C), 129.2, 128.7 (2C), 128.4, 127.9 (2C), 127.6, 127.0 (2C), 124.1 (2C), 120.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₇H₂₂NO₃S (M+H)⁺: 472.1041. Encontrado: 472.1030.

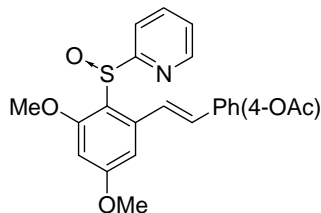
3-{3-[(E)-(4-Metoxi)estiril]-2-[(2-piridil)sulfinil]}acrilato de butilo (388). Se siguió el



Método B usando PhI(OAc)₂ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y acrilato de butilo (108 µL, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 32%; **pf** = 128-129 °C.

¹H-RMN: δ 8.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C-RMN**: δ 166.1, 164.8, 159.8, 149.7, 141.2, 140.8, 138.7, 137.5, 136.8, 132.8, 132.1, 129.5, 128.3 (2C), 126.7, 123.8, 122.4, 122.1, 120.7, 114.1 (2C), 64.5, 55.3, 30.8, 19.2, 13.7. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₇H₂₈NO₄S (M+H)⁺: 462.1733. Encontrado: 462.1729.

Acetato de 4-[(E)-3,5-dimetoxi-2-(2-piridilsulfinil)estiril]fenilo (397). Se siguió el Método

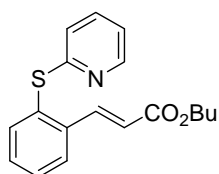


B usando PhI(OAc)₂ (241 mg, 0.75 mmol, 3 equiv) y estireno (86 µL, 0.75 mmol, 3 equiv), obteniéndose tras cromatografía en columna (eluyente: hexano-AcOEt 7:3) el producto como un sólido rojo. Rendimiento: 44%; **pf** = 90-92 °C. **¹H-RMN**: δ 8.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 1.7, 7.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz,

2H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 169.3, 165.8, 163.9, 160.9, 150.5, 149.2, 143.2, 136.8, 134.5, 132.1, 127.9 (2C), 125.0, 123.4, 121.8 (2C), 121.5, 121.1, 103.6, 98.8, 56.0, 55.6, 21.1. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$ (M+H)⁺: 424.1219. Encontrado: 424.1223.

5.4.4 Reducción del grupo 2-piridilsulfóxido a 2-piridilsulfuro

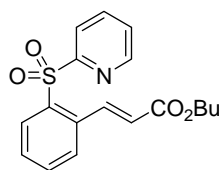
3-{2-[(2-Piridil)tio]fenil}acrilato de butilo (301)



Se agita una suspensión del sulfóxido **302** (329 mg, 1.0 mmol) y Zn en polvo (3.5 g, 50 mmol) en THF/ NH_4Cl sat (5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con AcOEt y se filtra a través de celita. A continuación el filtrado se lava con NaCl sat, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1) para obtener el tioéter como un aceite incoloro. Rendimiento: 86%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 166.5, 160.4, 149.7, 142.1, 138.6, 137.1, 136.7, 131.7, 130.7, 129.9, 127.5, 121.4, 120.9, 120.0, 64.4, 30.7, 19.1, 13.7. **EMAR(ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ (M+H)⁺: 314.1215. Encontrado: 314.1201.

5.4.5 Oxidación del grupo 2-piridilsulfóxido a 2-piridilsulfona

3-{2-[(2-Piridil)sulfonil]fenil}acrilato de butilo (304)



Se añade a una disolución del sulfóxido **302** (1.0 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0 °C MCPBA (77% wt, 224 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando durante 1 h. Pasado este tiempo se añade Na_2SO_3 sat (10 mL). Se diluye con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lava con NaHCO_3 sat (2 x 10 mL), se seca con MgSO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (hexano:AcOEt 7:3) obteniéndose la sulfona **304** como un aceite incoloro. Rendimiento: 75%. $^1\text{H-RMN}$: δ 8.61 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (dt, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 6.13 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$: δ 165.9, 158.8,

Parte experimental

150.4, 140.6, 138.0, 137.2, 135.1, 134.2, 130.7, 129.9, 128.5, 127.1, 122.9, 122.6, 64.6, 30.7, 19.2, 13.8. **EMAR(ESI⁺)**: calculado para C₁₈H₂₀NO₄S (M+H)⁺: 346.1113. Encontrado: 346.1107.

5.4.6 Procedimiento general para la reducción del grupo 2-piridilsulfóxido a tiol

Una suspensión del 2-piridilsulfóxido (0.5 mmol) y Mg (243 mg, 10 mmol) se agita durante 2 h a 0 °C y después a temperatura ambiente hasta consumición del producto de partida (monitorizada por TLC). Se diluye con AcOEt y se filtra con celita. El filtrado se lava con NaHCO₃ sat (10 mL) and NaCl sat (10 mL), se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (eluyente dado para cada caso) obteniéndose los correspondientes tioles.

3-(2-mercaptofenil)propanoato de butilo (389). Siguiendo el procedimiento general, el sulfóxido **302** se convirtió en el producto **389** (sólido blanco; rendimiento: 75%, **pf** = 92 °C) tras purificación en columna cromatográfica (hexano-AcOEt 19:1). **¹H-RMN**: δ 7.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H). **¹³C-RMN**: δ 173.0, 143.4, 135.4, 130.1, 129.6, 128.1, 127.4, 51.7, 34.7, 28.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₀H₁₃O₂S (M+H)⁺: 197.0636. Encontrado: 197.0640.

2-Fenetilbencenotiol (390). Siguiendo el procedimiento general, el sulfóxido **319** se convirtió en el producto **390** (aceite incoloro; rendimiento: 57%) tras purificación en columna cromatográfica (hexano-AcOEt 19:1). **¹H-RMN**: δ 7.60 (m, 1H), 7.35-7.14 (m, 8H), 3.12 (m, 2H), 2.94 (m, 2H). **¹³C-RMN**: δ 140.5, 140.3, 134.5, 128.9, 128.7, 127.5 (2C); 127.4 (2C), 126.7, 126.1, 125.0, 36.1, 34.9. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₄H₁₅S (M+H)⁺: 214.0816. Encontrado: 214.0821.

2-Metoxi-6-feniletibencenotiol (391). Siguiendo el procedimiento general, el sulfóxido **377** se convirtió en el producto **391** (aceite incoloro; rendimiento: 61%) tras purificación en columna cromatográfica (hexano-AcOEt 19:1). **¹H-RMN**: δ 7.30-7.20 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.72 (m, 2H). **¹³C-RMN**: δ 160.7, 147.3, 141.9, 130.4, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 125.8, 124.4, 121.7, 109.0, 55.9, 37.9, 36.6. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₅H₁₆OS (M+H)⁺: 244.0922. Encontrado: 244.0927.

5.4.7 Procedimiento general para la reacción de desulfonilación

Se enfría una disolución del 2-piridilsulfóxido (0.25 mmol) en THF seco (2.5 mL) a $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera inerte. Se añade una disolución 1.6 M de BuLi in hexano (0.3 mL, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 15 min y pasado ese tiempo se añade NH_4Cl . Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (eluyente dado en cada caso) para obtener los correspondientes arenos.

(E)-1,2-Difeniletileno (393).¹⁸² Siguiendo el procedimiento general, el sulfóxido **319** se convirtió en el producto **393** (sólido blanco; rendimiento: 74%) tras purificación en columna cromatográfica (hexano). ¹H-RMN: δ 7.44 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 4H), 7.28 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 4H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.04 (s, 2H).

(E)-1-Metoxi-3-estililbenceno (394).¹⁸³ Siguiendo el procedimiento general, el sulfóxido **377** se convirtió en el producto **394** (aceite amarillo; rendimiento: 60%) tras purificación en columna cromatográfica (hexano-Et₂O 9:1). ¹H-RMN: δ 7.44 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 4H), 6.75 (dd, $J=1.7, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H).

4-[(E)-4-[(3,5-Dimetoxi)estiril]fenol (398).¹⁸⁴ Siguiendo el procedimiento general, el sulfóxido **397** se convirtió en el producto **398** (aceite amarillo; rendimiento: 65%) tras purificación en columna cromatográfica (hexano- AcOEt 9:1). ¹H-RMN: δ 7.44 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 4H), 6.75 (dd, $J=1.7, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H). ¹³C-RMN: δ 160.1 (2C), 155.4, 139.6, 130.2, 128.7, 128.0 (2C), 126.7, 115.6 (2C), 104.4 (2C), 99.7, 55.4 (2C).

5.4.8 Estudios cinéticos competitivos

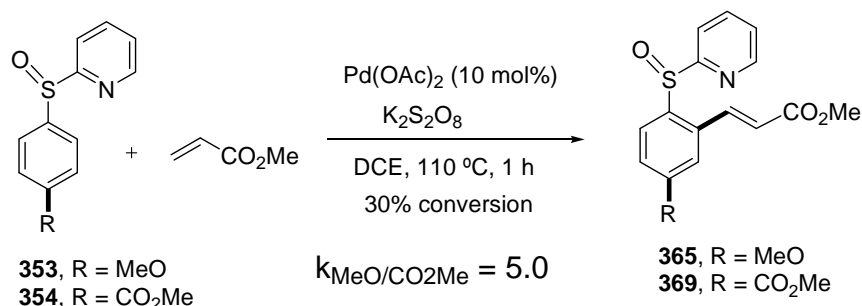
Reacción de los sulfóxidos 353 y 354 con acrilato de butilo:

¹⁸² G. Ren, X. Cui, E. Yang, F. Yang, Y. Wu, *Tetrahedron*. 2010, **66**, 4022-4029.

¹⁸³ J. C. Roberts, J. A. Pincock, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4279-4282.

¹⁸⁴ B. Sin, J. Hoshino, K. Jermihov, L. Marler, J. M. M., M. Cushman; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, **18**, 5352.

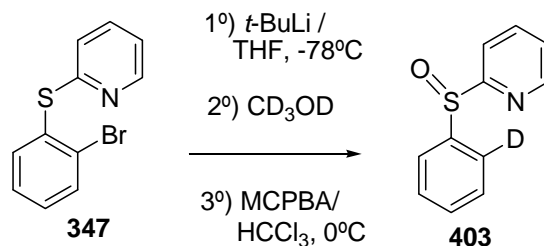
Parte experimental



Se adicionan en un tubo sellado los sulfóxidos **353** (25.8 mg, 0.1 mmol) y **354** (31.6 mg, 0.1 mmol), Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 10 mol%) y K₂S₂O₈ (40.0 mg, 0.2 mmol). Se establece atmósfera inerte y después se añade 1 mL de DCE y 8.9 µL (0.1 mmol) de acrilato de butilo. La mezcla se calienta a 110 °C durante 1 h. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con DCM y se filtra sobre celita. Se concentra a presión reducida hasta total sequedad.

5.4.9 Efecto isotópico cinético intramolecular

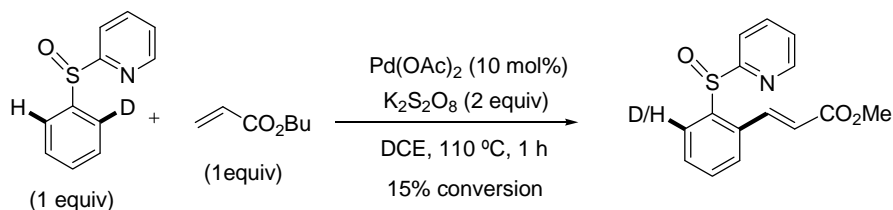
Síntesis del sulfóxido deuterado **403**:



Sobre una disolución del tioéter bromado **347** (532 mg, 2.0 mmol) en 5 mL de THF anhidro, en atmósfera inerte y a -78 °C se adiciona una disolución 1.7 M de *t*-BuLi en heptano (1.52 mL, 2.6 mmol). Después de 1 h a -78 °C se añade CD₃OD (3.0 mL) y se deja agitando durante 20 min. Se deja llegar a temperatura ambiente, se adiciona H₂O (10 mL) y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con NaCl sat y se seca sobre MgSO₄. Se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido, se disuelve en CHCl₃ (4 mL) y a 0 °C se añade MCPBA (77% peso, 448 g, 2.0 mmol). Se deja agitando durante 1 h mientras la temperatura llega a temperatura ambiente. A continuación se añade NaHCO₃ sat y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna obteniendo el sulfóxido deuterado: **2-(fenilsulfinil)piridina-d₁** (**403**). Rendimiento: 76%; *pf* = 70-72 °C. ¹H-RMN: δ 8.53 (d, *J*=

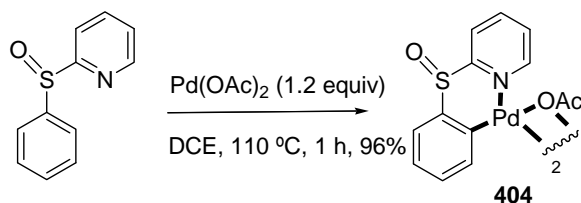
4.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.28 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 165.9, 149.8, 144.1, 138.1, 131.1, 129.1, 129.0, 124.9 (2C), 124.6, 118.4. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{DNOS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 205,0546. Encontrado: 205,0549.

Efecto isotópico cinético intramolecular:



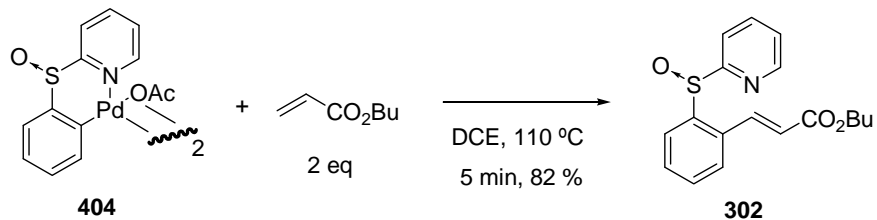
Se adiciona en un tubo sellado el sulfóxido **403** (25.8 mg, 0.15 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.3 mg, 10 mol%) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40.0 mg, 0.2 mmol). Se establece atmósfera inerte y después se añade 1.5 mL de DCE y 8.4 μL (0.1 mmol) de acrilato de metilo. La mezcla se calienta a 110 °C durante 2 h (20% de conversión). Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (n -hexano: AcOEt 9:1).

5.4.10 Síntesis del complejo Pd-sulfóxido 404



En un tubo sellado se añaden 124 mg de sulfóxido (0.5 mmol), 112 mg de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mmol) y 5 mL de DCE. Se calienta durante 60 min a 110 °C y a continuación se deja alcanzar temperatura ambiente. Se diluye con DCM y se filtra sobre celita. Se concentra a presión reducida y se cristaliza en una mezcla DCM/hexano 1:1. Rendimiento: 96%.

5.4.11 Reacción del complejo Pd-Sulfóxido con acrilato de butilo



Se añadieron en un tubo sellado 73.4 mg de complejo Pd-sulfóxido **404** (0.1 mmol) y 2 mL de DCE. Sobre esta disolución en atmósfera inerte se adicionan 43 μ L de acrilato de butilo (0.3 mmol) y se calienta a 110 °C durante 5 min. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con CH₂Cl₂ y H₂O. Se extrae la fase orgánica y se seca sobre MgSO₄. Se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose el correspondiente producto alquenilado del sulfóxido. Rendimiento: 82%.

ANEXO I:
PUBLICACIONES

Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. *Pd^{II}-Catalyzed C–H Olefination of N-(2-Pyridyl)sulfonyl Anilines and Arylalkylamines*
García-Rubia, A.; Urones, B.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C.
Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50, 1-6. (Featured as VIP)
2. *Palladium-Catalyzed Coupling of Arene C–H Bonds with Methyl- and Arylboron Reagents Using the Removable 2-Pyridylsulfinyl Directing Group.*
Romero-Revilla, J. A.; García-Rubia, A.; Gómez Arrayás, R.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Carretero, J. C.
J. Org. Chem. **2011**, 76, 9525–9530.
3. *Coordinating Sulfonyl Substrates in Metal-Catalyzed Reactions. Phosphorus, Sulfur and Silicon*
Hernández, J.; García-Rubia, A.; Urones, B.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J.C.
Phosphorus, Sulfur and Silicon **2011**, 186, 1019-1031.
4. *2-Pyridyl Sulfoxide: A Versatile and Removable Directing Group for the Pd^{II}-Catalyzed Direct C–H Olefination of Arenes.*
García-Rubia, A.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C.
Chem. Eur. J. **2011**, 17, 3567-3570. (Featured as VIP)
5. *Pd^{II}-Catalyzed C–H Functionalization of Indoles and Pyrroles Assisted by the Removable N-(2-Pyridyl)sulfonyl Group: C(2)–Alkenylation and Dehydrogenative Homocoupling*
García-Rubia, A.; Urones, B.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C.
Chem. Eur. J. **2010**, 16, 9676-9685.
6. *Pd^{II}-Catalyzed Regioselective Direct C(2)–H Alkenylation of Indoles and Pyrroles Assisted by the N-(2-Pyridyl)sulfonyl Protecting Group*
García-Rubia, A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C.
Angew. Chem. Int Ed. **2009**, 48, 6511-6515

ANEXO II-A:

DIFRACCIÓN DE RAYOS X DEL COMPUESTO 120

1.-Datos cristalográficos de 118.

Instrumentación

Las medidas de las intensidades de las reflexiones de los monocristales presentados en este trabajo, se realizaron a temperatura ambiente con un difactómetro de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC, usando radiación CuK_α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$).

Difracción de RX en monocristal

Empirical formula	C ₂₆ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	
Formula weight	514.56	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.4276(2) Å	$\alpha =$
105.9180(10)°.	b = 11.8616(2) Å	$\beta =$
106.289(2)°.	c = 12.3533(3) Å	$\gamma = 91.296(2)^\circ$.
Volume	1133.23(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.508 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.506 mm ⁻¹	
F(000)	532	
Crystal size	0.20 x 0.10 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	3.90 to 67.90°.	
Index ranges	-8<=h<=9, -14<=k<=13, -14<=l<=14	

Anexo II-A

Reflections collected	11720
Independent reflections	3978 [R(int) = 0.0247]
Completeness to theta = 67.90°	96.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3978 / 0 / 397
Goodness-of-fit on F ²	1.034
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0291, wR2 = 0.0759
R indices (all data)	R1 = 0.0303, wR2 = 0.0771
Largest diff. peak and hole	0.386 and -0.392 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_m. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	2322(1)	4392(1)	2283(1)	15(1)
S(2)	3750(1)	1892(1)	-579(1)	18(1)
C(1)	1505(2)	2030(1)	1233(1)	16(1)
C(2)	1261(2)	1076(1)	1583(1)	17(1)
C(3)	1957(2)	1380(1)	2840(1)	17(1)
C(4)	2659(2)	2562(1)	3239(1)	15(1)
C(5)	3473(2)	3121(1)	4426(1)	18(1)
C(6)	3541(2)	2463(1)	5206(1)	20(1)
C(7)	2831(2)	1290(1)	4827(1)	21(1)
C(8)	2035(2)	740(1)	3648(1)	20(1)
C(9)	280(2)	4643(1)	2380(1)	17(1)
C(10)	-1458(2)	4794(1)	3508(2)	26(1)
C(11)	-2789(2)	4873(1)	2582(2)	29(1)
C(12)	-2538(2)	4851(1)	1521(2)	28(1)
C(13)	-946(2)	4744(1)	1409(1)	21(1)
C(14)	840(2)	2142(1)	40(1)	16(1)
C(15)	-772(2)	2221(1)	-505(1)	17(1)
C(16)	-903(2)	2309(1)	-1662(1)	16(1)
C(17)	689(2)	2256(1)	-1803(1)	16(1)
C(18)	994(2)	2261(1)	-2854(1)	19(1)
C(19)	-355(2)	2351(1)	-3765(1)	20(1)
C(20)	-1940(2)	2460(1)	-3624(1)	20(1)
C(21)	-2234(2)	2444(1)	-2582(1)	18(1)
C(22)	3515(2)	439(1)	-1562(1)	18(1)

Anexo II-A

C(23)	2308(2)	-1434(1)	-2134(1)	22(1)
C(24)	3039(2)	-1753(1)	-3037(1)	22(1)
C(25)	4060(2)	-917(1)	-3179(1)	21(1)
C(26)	4328(2)	218(1)	-2416(1)	20(1)
N(1)	2412(2)	2974(1)	2234(1)	15(1)
N(2)	81(2)	4664(1)	3419(1)	20(1)
N(3)	1792(2)	2186(1)	-735(1)	16(1)
N(4)	2522(2)	-343(1)	-1396(1)	21(1)
O(1)	2405(1)	4490(1)	1175(1)	19(1)
O(2)	3539(1)	5043(1)	3349(1)	19(1)
O(3)	4437(1)	1891(1)	611(1)	24(1)
O(4)	4502(1)	2660(1)	-1048(1)	23(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for *datos_m*.

S(1)-O(2)	1.4246(11)
S(1)-O(1)	1.4266(11)
S(1)-N(1)	1.6697(12)
S(1)-C(9)	1.7845(15)
S(2)-O(3)	1.4204(11)
S(2)-O(4)	1.4273(11)
S(2)-N(3)	1.6633(12)
S(2)-C(22)	1.7851(15)
C(1)-C(2)	1.348(2)
C(1)-N(1)	1.4274(18)
C(1)-C(14)	1.467(2)
C(2)-C(3)	1.435(2)
C(2)-H(2)	0.957(19)
C(3)-C(8)	1.399(2)
C(3)-C(4)	1.406(2)
C(4)-C(5)	1.394(2)
C(4)-N(1)	1.4203(18)
C(5)-C(6)	1.387(2)
C(5)-H(5)	0.928(19)
C(6)-C(7)	1.400(2)
C(6)-H(6)	0.970(18)
C(7)-C(8)	1.381(2)
C(7)-H(7)	0.943(18)
C(8)-H(8)	0.968(19)
C(9)-N(2)	1.333(2)
C(9)-C(13)	1.382(2)
C(10)-N(2)	1.341(2)

Anexo II-A

C(10)-C(11)	1.386(3)
C(10)-H(10)	0.96(2)
C(11)-C(12)	1.379(3)
C(11)-H(11)	0.89(2)
C(12)-C(13)	1.391(2)
C(12)-H(12)	0.96(2)
C(13)-H(13)	0.93(2)
C(14)-C(15)	1.355(2)
C(14)-N(3)	1.4208(18)
C(15)-C(16)	1.435(2)
C(15)-H(15)	0.941(18)
C(16)-C(17)	1.401(2)
C(16)-C(21)	1.403(2)
C(17)-C(18)	1.394(2)
C(17)-N(3)	1.4090(18)
C(18)-C(19)	1.387(2)
C(18)-H(18)	0.938(19)
C(19)-C(20)	1.399(2)
C(19)-H(19)	0.95(2)
C(20)-C(21)	1.382(2)
C(20)-H(20)	0.953(19)
C(21)-H(21)	0.946(19)
C(22)-N(4)	1.330(2)
C(22)-C(26)	1.383(2)
C(23)-N(4)	1.337(2)
C(23)-C(24)	1.390(2)
C(23)-H(23)	0.94(2)
C(24)-C(25)	1.377(2)
C(24)-H(24)	0.960(19)

C(25)-C(26)	1.387(2)
C(25)-H(25)	0.94(2)
C(26)-H(26)	0.931(18)
O(2)-S(1)-O(1)	120.38(6)
O(2)-S(1)-N(1)	105.97(6)
O(1)-S(1)-N(1)	107.14(6)
O(2)-S(1)-C(9)	110.41(6)
O(1)-S(1)-C(9)	108.37(7)
N(1)-S(1)-C(9)	103.13(6)
O(3)-S(2)-O(4)	120.63(7)
O(3)-S(2)-N(3)	106.57(6)
O(4)-S(2)-N(3)	107.58(6)
O(3)-S(2)-C(22)	110.81(7)
O(4)-S(2)-C(22)	107.11(7)
N(3)-S(2)-C(22)	102.65(6)
C(2)-C(1)-N(1)	109.34(12)
C(2)-C(1)-C(14)	126.46(13)
N(1)-C(1)-C(14)	124.01(12)
C(1)-C(2)-C(3)	108.56(13)
C(1)-C(2)-H(2)	125.0(10)
C(3)-C(2)-H(2)	126.4(10)
C(8)-C(3)-C(4)	119.95(13)
C(8)-C(3)-C(2)	132.46(14)
C(4)-C(3)-C(2)	107.59(13)
C(5)-C(4)-C(3)	121.84(13)
C(5)-C(4)-N(1)	130.72(13)
C(3)-C(4)-N(1)	107.39(12)
C(6)-C(5)-C(4)	116.98(14)

Anexo II-A

C(6)-C(5)-H(5)	120.8(11)
C(4)-C(5)-H(5)	122.2(11)
C(5)-C(6)-C(7)	121.92(14)
C(5)-C(6)-H(6)	118.2(10)
C(7)-C(6)-H(6)	119.8(10)
C(8)-C(7)-C(6)	120.80(14)
C(8)-C(7)-H(7)	119.4(11)
C(6)-C(7)-H(7)	119.8(11)
C(7)-C(8)-C(3)	118.50(14)
C(7)-C(8)-H(8)	119.9(11)
C(3)-C(8)-H(8)	121.6(11)
N(2)-C(9)-C(13)	125.90(14)
N(2)-C(9)-S(1)	114.08(11)
C(13)-C(9)-S(1)	119.95(12)
N(2)-C(10)-C(11)	123.08(16)
N(2)-C(10)-H(10)	114.6(12)
C(11)-C(10)-H(10)	122.3(12)
C(12)-C(11)-C(10)	119.45(16)
C(12)-C(11)-H(11)	123.2(14)
C(10)-C(11)-H(11)	117.3(14)
C(11)-C(12)-C(13)	118.79(16)
C(11)-C(12)-H(12)	120.4(12)
C(13)-C(12)-H(12)	120.8(12)
C(9)-C(13)-C(12)	116.86(15)
C(9)-C(13)-H(13)	122.2(12)
C(12)-C(13)-H(13)	120.9(12)
C(15)-C(14)-N(3)	108.78(12)
C(15)-C(14)-C(1)	125.93(13)
N(3)-C(14)-C(1)	125.28(13)

C(14)-C(15)-C(16)	108.47(13)
C(14)-C(15)-H(15)	124.5(10)
C(16)-C(15)-H(15)	127.0(10)
C(17)-C(16)-C(21)	119.38(13)
C(17)-C(16)-C(15)	107.41(13)
C(21)-C(16)-C(15)	133.20(14)
C(18)-C(17)-C(16)	122.45(14)
C(18)-C(17)-N(3)	129.99(14)
C(16)-C(17)-N(3)	107.56(12)
C(19)-C(18)-C(17)	116.98(14)
C(19)-C(18)-H(18)	120.8(11)
C(17)-C(18)-H(18)	122.2(11)
C(18)-C(19)-C(20)	121.40(14)
C(18)-C(19)-H(19)	118.5(12)
C(20)-C(19)-H(19)	120.1(12)
C(21)-C(20)-C(19)	121.26(14)
C(21)-C(20)-H(20)	120.3(11)
C(19)-C(20)-H(20)	118.4(11)
C(20)-C(21)-C(16)	118.42(14)
C(20)-C(21)-H(21)	121.3(10)
C(16)-C(21)-H(21)	120.3(10)
N(4)-C(22)-C(26)	125.90(14)
N(4)-C(22)-S(2)	114.74(11)
C(26)-C(22)-S(2)	119.36(12)
N(4)-C(23)-C(24)	123.37(15)
N(4)-C(23)-H(23)	115.8(12)
C(24)-C(23)-H(23)	120.8(12)
C(25)-C(24)-C(23)	119.05(15)
C(25)-C(24)-H(24)	121.4(11)

Anexo II-A

C(23)-C(24)-H(24)	119.6(11)
C(24)-C(25)-C(26)	118.94(14)
C(24)-C(25)-H(25)	122.4(11)
C(26)-C(25)-H(25)	118.7(11)
C(22)-C(26)-C(25)	116.94(14)
C(22)-C(26)-H(26)	121.0(11)
C(25)-C(26)-H(26)	122.1(11)
C(4)-N(1)-C(1)	107.07(11)
C(4)-N(1)-S(1)	123.58(10)
C(1)-N(1)-S(1)	123.03(10)
C(9)-N(2)-C(10)	115.88(14)
C(17)-N(3)-C(14)	107.70(12)
C(17)-N(3)-S(2)	123.62(10)
C(14)-N(3)-S(2)	127.24(10)
C(22)-N(4)-C(23)	115.78(13)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_m. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	15(1)	14(1)	14(1)	3(1)	5(1)	1(1)
S(2)	14(1)	21(1)	15(1)	1(1)	4(1)	2(1)
C(1)	14(1)	18(1)	14(1)	1(1)	4(1)	1(1)
C(2)	17(1)	17(1)	16(1)	2(1)	5(1)	1(1)
C(3)	15(1)	18(1)	16(1)	4(1)	6(1)	3(1)
C(4)	14(1)	18(1)	15(1)	5(1)	6(1)	5(1)
C(5)	17(1)	18(1)	16(1)	2(1)	4(1)	3(1)
C(6)	20(1)	25(1)	13(1)	4(1)	5(1)	6(1)
C(7)	24(1)	25(1)	18(1)	9(1)	9(1)	8(1)
C(8)	22(1)	19(1)	21(1)	6(1)	9(1)	3(1)
C(9)	17(1)	12(1)	20(1)	2(1)	7(1)	1(1)
C(10)	29(1)	20(1)	34(1)	5(1)	19(1)	2(1)
C(11)	19(1)	21(1)	47(1)	2(1)	16(1)	2(1)
C(12)	19(1)	21(1)	35(1)	2(1)	1(1)	3(1)
C(13)	21(1)	17(1)	21(1)	2(1)	4(1)	2(1)
C(14)	18(1)	14(1)	13(1)	1(1)	5(1)	0(1)
C(15)	18(1)	16(1)	15(1)	2(1)	6(1)	0(1)
C(16)	18(1)	12(1)	15(1)	1(1)	5(1)	1(1)
C(17)	19(1)	13(1)	14(1)	2(1)	3(1)	2(1)
C(18)	21(1)	18(1)	17(1)	3(1)	8(1)	2(1)
C(19)	27(1)	19(1)	14(1)	4(1)	7(1)	2(1)
C(20)	24(1)	16(1)	16(1)	4(1)	1(1)	2(1)
C(21)	17(1)	15(1)	19(1)	3(1)	4(1)	1(1)
C(22)	15(1)	21(1)	15(1)	4(1)	3(1)	5(1)

Anexo II-A

C(23)	22(1)	22(1)	25(1)	8(1)	8(1)	3(1)
C(24)	23(1)	20(1)	20(1)	4(1)	4(1)	6(1)
C(25)	22(1)	27(1)	16(1)	5(1)	8(1)	7(1)
C(26)	19(1)	23(1)	19(1)	7(1)	7(1)	3(1)
N(1)	17(1)	16(1)	12(1)	2(1)	4(1)	2(1)
N(2)	24(1)	18(1)	23(1)	5(1)	12(1)	3(1)
N(3)	16(1)	20(1)	13(1)	3(1)	5(1)	3(1)
N(4)	20(1)	23(1)	21(1)	7(1)	8(1)	4(1)
O(1)	23(1)	19(1)	18(1)	6(1)	9(1)	2(1)
O(2)	18(1)	17(1)	19(1)	3(1)	4(1)	0(1)
O(3)	19(1)	34(1)	16(1)	2(1)	3(1)	6(1)
O(4)	19(1)	23(1)	26(1)	2(1)	9(1)	-1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for datos_m.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	730(20)	321(17)	1068(16)	20(4)
H(5)	3960(20)	3895(17)	4692(15)	18(4)
H(6)	4110(20)	2834(15)	6036(16)	16(4)
H(7)	2880(20)	872(16)	5382(16)	19(4)
H(8)	1570(20)	-76(17)	3397(16)	23(5)
H(10)	-1560(20)	4854(18)	4276(18)	31(5)
H(11)	-3770(30)	4940(19)	2710(19)	37(6)
H(12)	-3440(30)	4923(17)	877(18)	29(5)
H(13)	-730(20)	4741(17)	707(17)	26(5)
H(15)	-1630(20)	2250(15)	-153(15)	17(4)
H(18)	2060(20)	2221(15)	-2946(15)	19(4)
H(19)	-180(20)	2346(17)	-4496(18)	29(5)
H(20)	-2810(20)	2577(16)	-4255(17)	24(5)
H(21)	-3300(20)	2547(15)	-2476(15)	18(4)
H(23)	1630(20)	-1994(17)	-1999(16)	26(5)
H(24)	2810(20)	-2544(17)	-3557(16)	24(5)
H(25)	4590(20)	-1087(16)	-3769(17)	23(5)
H(26)	5030(20)	809(16)	-2467(15)	17(4)

Table 6. Torsion angles [°] for datos_m.

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	1.93(16)
C(14)-C(1)-C(2)-C(3)	-173.18(13)
C(1)-C(2)-C(3)-C(8)	179.25(15)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.82(17)
C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	1.4(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-178.59(13)
C(8)-C(3)-C(4)-N(1)	179.32(12)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-0.62(15)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.9(2)
N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.36(14)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.1(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.2(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(3)	0.2(2)
C(4)-C(3)-C(8)-C(7)	-1.0(2)
C(2)-C(3)-C(8)-C(7)	178.96(15)
O(2)-S(1)-C(9)-N(2)	-41.36(12)
O(1)-S(1)-C(9)-N(2)	-175.16(10)
N(1)-S(1)-C(9)-N(2)	71.48(11)
O(2)-S(1)-C(9)-C(13)	141.47(12)
O(1)-S(1)-C(9)-C(13)	7.67(14)
N(1)-S(1)-C(9)-C(13)	-105.68(12)
N(2)-C(10)-C(11)-C(12)	-1.8(2)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.3(2)
N(2)-C(9)-C(13)-C(12)	-1.4(2)
S(1)-C(9)-C(13)-C(12)	175.36(11)
C(11)-C(12)-C(13)-C(9)	1.2(2)
C(2)-C(1)-C(14)-C(15)	70.8(2)

N(1)-C(1)-C(14)-C(15)	-103.64(18)
C(2)-C(1)-C(14)-N(3)	-109.31(18)
N(1)-C(1)-C(14)-N(3)	76.26(19)
N(3)-C(14)-C(15)-C(16)	0.49(16)
C(1)-C(14)-C(15)-C(16)	-179.60(13)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	1.20(16)
C(14)-C(15)-C(16)-C(21)	-177.86(15)
C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-3.9(2)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	176.91(13)
C(21)-C(16)-C(17)-N(3)	176.80(12)
C(15)-C(16)-C(17)-N(3)	-2.41(15)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	1.5(2)
N(3)-C(17)-C(18)-C(19)	-179.37(14)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	1.5(2)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-2.1(2)
C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	-0.3(2)
C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	3.2(2)
C(15)-C(16)-C(21)-C(20)	-177.82(15)
O(3)-S(2)-C(22)-N(4)	60.24(13)
O(4)-S(2)-C(22)-N(4)	-166.35(11)
N(3)-S(2)-C(22)-N(4)	-53.21(12)
O(3)-S(2)-C(22)-C(26)	-120.51(12)
O(4)-S(2)-C(22)-C(26)	12.90(14)
N(3)-S(2)-C(22)-C(26)	126.04(12)
N(4)-C(23)-C(24)-C(25)	1.0(2)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.1(2)
N(4)-C(22)-C(26)-C(25)	1.1(2)
S(2)-C(22)-C(26)-C(25)	-178.02(11)
C(24)-C(25)-C(26)-C(22)	-1.0(2)

Anexo II-A

C(5)-C(4)-N(1)-C(1)	179.47(14)
C(3)-C(4)-N(1)-C(1)	1.75(15)
C(5)-C(4)-N(1)-S(1)	-27.9(2)
C(3)-C(4)-N(1)-S(1)	154.40(10)
C(2)-C(1)-N(1)-C(4)	-2.31(16)
C(14)-C(1)-N(1)-C(4)	172.95(13)
C(2)-C(1)-N(1)-S(1)	-155.15(11)
C(14)-C(1)-N(1)-S(1)	20.11(19)
O(2)-S(1)-N(1)-C(4)	38.68(12)
O(1)-S(1)-N(1)-C(4)	168.38(11)
C(9)-S(1)-N(1)-C(4)	-77.38(12)
O(2)-S(1)-N(1)-C(1)	-172.91(11)
O(1)-S(1)-N(1)-C(1)	-43.21(13)
C(9)-S(1)-N(1)-C(1)	71.03(12)
C(13)-C(9)-N(2)-C(10)	0.0(2)
S(1)-C(9)-N(2)-C(10)	-176.92(11)
C(11)-C(10)-N(2)-C(9)	1.6(2)
C(18)-C(17)-N(3)-C(14)	-176.54(14)
C(16)-C(17)-N(3)-C(14)	2.71(15)
C(18)-C(17)-N(3)-S(2)	-9.4(2)
C(16)-C(17)-N(3)-S(2)	169.85(10)
C(15)-C(14)-N(3)-C(17)	-1.99(15)
C(1)-C(14)-N(3)-C(17)	178.09(13)
C(15)-C(14)-N(3)-S(2)	-168.53(11)
C(1)-C(14)-N(3)-S(2)	11.6(2)
O(3)-S(2)-N(3)-C(17)	-179.56(11)
O(4)-S(2)-N(3)-C(17)	49.75(13)
C(22)-S(2)-N(3)-C(17)	-63.04(13)
O(3)-S(2)-N(3)-C(14)	-15.01(14)

O(4)-S(2)-N(3)-C(14)	-145.70(12)
C(22)-S(2)-N(3)-C(14)	101.51(12)
C(26)-C(22)-N(4)-C(23)	-0.1(2)
S(2)-C(22)-N(4)-C(23)	179.07(11)
C(24)-C(23)-N(4)-C(22)	-1.0(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anexo II-A

Table 7. Hydrogen bonds for datos_m [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
---------	--------	----------	----------	----------------------

ANEXO II-B:

DIFRACCIÓN DE RAYOS X DEL COMPUESTO

1.-Datos cristalográficos del complejo sulfóxido-Pd 404.

Instrumentación

Las medidas de las intensidades de las reflexiones de los monocristales presentados en este trabajo, se realizaron a temperatura ambiente con un difactómetro de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC, usando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Difracción de RX en monocristal

Table 1. Crystal data and structure refinement for datos_0m.

Empirical formula	C _{26.50} H ₂₃ Cl N ₂ O _{6.50} Pd ₂ S ₂	
Formula weight	785.84	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2/c	
Unit cell dimensions	a = 23.0429(6) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 19.2530(5) Å	$\beta =$
	105.9220(10)°.	
	c = 15.1462(4) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	6461.7(3) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.616 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.366 mm ⁻¹	
F(000)	3112	
Crystal size	0.21 x 0.12 x 0.09 mm ³	
Theta range for data collection	1.40 to 28.28°.	

Anexo II-B

Index ranges	-30<=h<=30, -25<=k<=25, -20<=l<=20
Reflections collected	69707
Independent reflections	8004 [R(int) = 0.0294]
Completeness to theta = 28.28°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8869 and 0.7624
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8004 / 0 / 364
Goodness-of-fit on F ²	1.218
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0322, wR2 = 0.1161
R indices (all data)	R1 = 0.0466, wR2 = 0.1377
Largest diff. peak and hole	1.575 and -0.706 e.Å ⁻³
No Rutina. Entregados los datos de la integracion al usuario.	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_0m. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Pd(1)	1872(1)	1899(1)	7028(1)	37(1)
Pd(2)	2440(1)	757(1)	8394(1)	38(1)
S(1)	1180(1)	2534(1)	5077(1)	53(1)
S(2)	1709(1)	-208(1)	6676(1)	50(1)
C(1)	2586(2)	1273(2)	5872(3)	53(1)
C(2)	2758(2)	1162(3)	5089(4)	64(1)
C(3)	2464(3)	1464(3)	4296(4)	67(1)
C(4)	1970(2)	1884(2)	4263(3)	60(1)
C(5)	1802(2)	1968(2)	5070(3)	46(1)
C(6)	760(2)	1899(2)	5524(3)	44(1)
C(7)	177(2)	1731(2)	5025(3)	54(1)
C(8)	-139(2)	1270(3)	5412(4)	64(1)
C(9)	120(2)	1001(3)	6271(4)	60(1)
C(10)	701(2)	1186(2)	6763(3)	50(1)
C(11)	1030(2)	1640(2)	6380(2)	37(1)
C(12)	1544(2)	100(2)	9192(3)	44(1)
C(13)	1070(2)	-323(2)	9232(3)	50(1)
C(14)	786(2)	-731(2)	8484(3)	50(1)
C(15)	991(2)	-709(2)	7708(3)	45(1)
C(16)	1472(2)	-279(2)	7711(2)	38(1)
C(17)	2480(2)	-446(2)	7188(3)	51(1)
C(18)	2724(3)	-1003(3)	6856(5)	76(2)
C(19)	3321(3)	-1145(3)	7256(7)	110(3)
C(20)	3664(3)	-730(3)	7921(7)	101(3)

Anexo II-B

C(21)	3405(2)	-168(3)	8222(5)	73(2)
C(22)	2807(2)	-17(2)	7860(3)	43(1)
C(23)	3202(2)	1945(2)	8097(3)	47(1)
C(24)	3802(2)	2308(3)	8278(4)	70(1)
C(25)	1798(2)	1980(2)	8954(3)	47(1)
C(26)	1615(3)	2365(3)	9703(4)	71(1)
C(27)	10000	2692(8)	7500	280(19)
Cl(1)	9904(2)	3229(3)	6550(4)	252(3)
N(1)	2101(2)	1683(2)	5872(2)	45(1)
N(2)	1752(2)	131(2)	8429(2)	41(1)
O(1)	853(2)	2662(2)	4098(2)	80(1)
O(2)	1423(2)	-793(2)	6071(2)	73(1)
O(3)	2755(1)	2258(2)	7626(2)	55(1)
O(4)	3196(1)	1347(2)	8430(2)	57(1)
O(5)	2140(2)	1483(2)	9184(2)	58(1)
O(6)	1585(2)	2188(2)	8150(2)	56(1)
O(7)	5000	2944(3)	7500	85(2)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for *datos_0m*.

Pd(1)-C(11)	1.984(3)
Pd(1)-N(1)	2.006(3)
Pd(1)-O(6)	2.061(3)
Pd(1)-O(3)	2.105(3)
Pd(1)-Pd(2)	3.0557(4)
Pd(2)-C(22)	1.992(4)
Pd(2)-N(2)	2.005(3)
Pd(2)-O(4)	2.067(3)
Pd(2)-O(5)	2.077(3)
S(1)-O(1)	1.487(3)
S(1)-C(6)	1.802(4)
S(1)-C(5)	1.803(5)
S(2)-O(2)	1.487(3)
S(2)-C(17)	1.791(5)
S(2)-C(16)	1.801(4)
C(1)-C(2)	1.366(6)
C(1)-N(1)	1.368(6)
C(1)-H(1)	0.9300
C(2)-C(3)	1.340(8)
C(2)-H(2)	0.9300
C(3)-C(4)	1.385(8)
C(3)-H(3)	0.9300
C(4)-C(5)	1.390(6)
C(4)-H(4)	0.9300
C(5)-N(1)	1.339(5)
C(6)-C(11)	1.370(5)
C(6)-C(7)	1.387(6)

Anexo II-B

C(7)-C(8)	1.378(7)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-C(9)	1.374(8)
C(8)-H(8)	0.9300
C(9)-C(10)	1.388(6)
C(9)-H(9)	0.9300
C(10)-C(11)	1.384(5)
C(10)-H(10)	0.9300
C(12)-N(2)	1.369(5)
C(12)-C(13)	1.376(6)
C(12)-H(12)	0.9300
C(13)-C(14)	1.386(6)
C(13)-H(13)	0.9300
C(14)-C(15)	1.382(6)
C(14)-H(14)	0.9300
C(15)-C(16)	1.382(5)
C(15)-H(15)	0.9300
C(16)-N(2)	1.356(5)
C(17)-C(22)	1.365(6)
C(17)-C(18)	1.370(6)
C(18)-C(19)	1.371(10)
C(18)-H(18)	0.9300
C(19)-C(20)	1.356(11)
C(19)-H(19)	0.9300
C(20)-C(21)	1.374(8)
C(20)-H(20)	0.9300
C(21)-C(22)	1.366(7)
C(21)-H(21)	0.9300
C(23)-O(3)	1.236(5)

C(23)-O(4)	1.258(5)
C(23)-C(24)	1.505(6)
C(24)-H(24A)	0.9600
C(24)-H(24B)	0.9600
C(24)-H(24C)	0.9600
C(25)-O(5)	1.228(5)
C(25)-O(6)	1.249(5)
C(25)-C(26)	1.508(6)
C(26)-H(26A)	0.9600
C(26)-H(26B)	0.9600
C(26)-H(26C)	0.9600
C(27)-Cl(1)#1	1.736(10)
C(27)-Cl(1)	1.736(10)
C(27)-H(27A)	0.9700
C(27)-H(27B)	0.9700
C(11)-Pd(1)-N(1)	88.40(14)
C(11)-Pd(1)-O(6)	89.10(14)
N(1)-Pd(1)-O(6)	174.83(14)
C(11)-Pd(1)-O(3)	174.33(13)
N(1)-Pd(1)-O(3)	89.36(13)
O(6)-Pd(1)-O(3)	92.71(13)
C(11)-Pd(1)-Pd(2)	109.47(10)
N(1)-Pd(1)-Pd(2)	105.98(10)
O(6)-Pd(1)-Pd(2)	79.13(9)
O(3)-Pd(1)-Pd(2)	76.17(9)
C(22)-Pd(2)-N(2)	89.25(14)
C(22)-Pd(2)-O(4)	88.54(14)
N(2)-Pd(2)-O(4)	175.28(13)

Anexo II-B

C(22)-Pd(2)-O(5)	169.30(15)
N(2)-Pd(2)-O(5)	89.92(13)
O(4)-Pd(2)-O(5)	91.48(13)
C(22)-Pd(2)-Pd(1)	114.52(12)
N(2)-Pd(2)-Pd(1)	104.83(9)
O(4)-Pd(2)-Pd(1)	79.88(9)
O(5)-Pd(2)-Pd(1)	75.97(9)
O(1)-S(1)-C(6)	108.0(2)
O(1)-S(1)-C(5)	106.3(2)
C(6)-S(1)-C(5)	95.79(18)
O(2)-S(2)-C(17)	107.0(2)
O(2)-S(2)-C(16)	106.86(19)
C(17)-S(2)-C(16)	96.02(18)
C(2)-C(1)-N(1)	121.5(5)
C(2)-C(1)-H(1)	119.2
N(1)-C(1)-H(1)	119.2
C(3)-C(2)-C(1)	120.9(5)
C(3)-C(2)-H(2)	119.5
C(1)-C(2)-H(2)	119.5
C(2)-C(3)-C(4)	119.7(4)
C(2)-C(3)-H(3)	120.2
C(4)-C(3)-H(3)	120.2
C(3)-C(4)-C(5)	117.4(5)
C(3)-C(4)-H(4)	121.3
C(5)-C(4)-H(4)	121.3
N(1)-C(5)-C(4)	123.5(4)
N(1)-C(5)-S(1)	117.0(3)
C(4)-C(5)-S(1)	119.3(4)
C(11)-C(6)-C(7)	123.4(4)

C(11)-C(6)-S(1)	116.9(3)
C(7)-C(6)-S(1)	119.5(3)
C(8)-C(7)-C(6)	117.7(4)
C(8)-C(7)-H(7)	121.2
C(6)-C(7)-H(7)	121.2
C(9)-C(8)-C(7)	120.2(4)
C(9)-C(8)-H(8)	119.9
C(7)-C(8)-H(8)	119.9
C(8)-C(9)-C(10)	121.1(4)
C(8)-C(9)-H(9)	119.5
C(10)-C(9)-H(9)	119.5
C(11)-C(10)-C(9)	119.6(4)
C(11)-C(10)-H(10)	120.2
C(9)-C(10)-H(10)	120.2
C(6)-C(11)-C(10)	118.0(4)
C(6)-C(11)-Pd(1)	120.3(3)
C(10)-C(11)-Pd(1)	121.7(3)
N(2)-C(12)-C(13)	122.0(4)
N(2)-C(12)-H(12)	119.0
C(13)-C(12)-H(12)	119.0
C(12)-C(13)-C(14)	120.0(4)
C(12)-C(13)-H(13)	120.0
C(14)-C(13)-H(13)	120.0
C(15)-C(14)-C(13)	118.9(4)
C(15)-C(14)-H(14)	120.5
C(13)-C(14)-H(14)	120.5
C(16)-C(15)-C(14)	118.4(4)
C(16)-C(15)-H(15)	120.8
C(14)-C(15)-H(15)	120.8

Anexo II-B

N(2)-C(16)-C(15)	123.8(3)
N(2)-C(16)-S(2)	117.6(3)
C(15)-C(16)-S(2)	118.5(3)
C(22)-C(17)-C(18)	123.3(5)
C(22)-C(17)-S(2)	116.6(3)
C(18)-C(17)-S(2)	119.9(4)
C(17)-C(18)-C(19)	117.1(6)
C(17)-C(18)-H(18)	121.4
C(19)-C(18)-H(18)	121.4
C(20)-C(19)-C(18)	121.4(5)
C(20)-C(19)-H(19)	119.3
C(18)-C(19)-H(19)	119.3
C(19)-C(20)-C(21)	119.6(6)
C(19)-C(20)-H(20)	120.2
C(21)-C(20)-H(20)	120.2
C(22)-C(21)-C(20)	121.0(6)
C(22)-C(21)-H(21)	119.5
C(20)-C(21)-H(21)	119.5
C(17)-C(22)-C(21)	117.5(4)
C(17)-C(22)-Pd(2)	123.0(3)
C(21)-C(22)-Pd(2)	119.3(4)
O(3)-C(23)-O(4)	125.4(4)
O(3)-C(23)-C(24)	117.2(4)
O(4)-C(23)-C(24)	117.5(4)
C(23)-C(24)-H(24A)	109.5
C(23)-C(24)-H(24B)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
C(23)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5

H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
O(5)-C(25)-O(6)	125.2(4)
O(5)-C(25)-C(26)	117.4(4)
O(6)-C(25)-C(26)	117.4(4)
C(25)-C(26)-H(26A)	109.5
C(25)-C(26)-H(26B)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5
C(25)-C(26)-H(26C)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26C)	109.5
H(26B)-C(26)-H(26C)	109.5
Cl(1)#1-C(27)-Cl(1)	106.9(9)
Cl(1)#1-C(27)-H(27A)	110.3
Cl(1)-C(27)-H(27A)	110.3
Cl(1)#1-C(27)-H(27B)	110.3
Cl(1)-C(27)-H(27B)	110.3
H(27A)-C(27)-H(27B)	108.6
C(5)-N(1)-C(1)	117.0(4)
C(5)-N(1)-Pd(1)	120.9(3)
C(1)-N(1)-Pd(1)	122.0(3)
C(16)-N(2)-C(12)	116.9(3)
C(16)-N(2)-Pd(2)	122.3(3)
C(12)-N(2)-Pd(2)	120.8(3)
C(23)-O(3)-Pd(1)	129.9(3)
C(23)-O(4)-Pd(2)	126.4(3)
C(25)-O(5)-Pd(2)	130.6(3)
C(25)-O(6)-Pd(1)	126.1(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+2,y,-z+3/2

Anexo II-B

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_0m. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Pd(1)	38(1)	38(1)	32(1)	-1(1)	6(1)	-4(1)
Pd(2)	44(1)	31(1)	35(1)	-3(1)	8(1)	-4(1)
S(1)	60(1)	47(1)	45(1)	9(1)	3(1)	-6(1)
S(2)	66(1)	50(1)	32(1)	-3(1)	12(1)	-10(1)
C(1)	50(2)	50(2)	60(3)	-8(2)	21(2)	-8(2)
C(2)	67(3)	60(3)	74(3)	-16(2)	35(3)	-9(2)
C(3)	80(3)	71(3)	62(3)	-26(2)	39(3)	-32(3)
C(4)	77(3)	66(3)	37(2)	-10(2)	15(2)	-37(2)
C(5)	49(2)	48(2)	40(2)	-2(2)	10(2)	-19(2)
C(6)	42(2)	46(2)	40(2)	-1(2)	6(2)	-1(2)
C(7)	42(2)	64(2)	48(2)	-5(2)	1(2)	4(2)
C(8)	38(2)	81(3)	69(3)	-15(3)	8(2)	-10(2)
C(9)	47(2)	64(3)	70(3)	-5(2)	20(2)	-13(2)
C(10)	46(2)	52(2)	52(2)	-1(2)	14(2)	-2(2)
C(11)	34(2)	37(2)	39(2)	-3(1)	8(1)	-1(1)
C(12)	52(2)	42(2)	38(2)	-3(2)	14(2)	3(2)
C(13)	55(2)	51(2)	51(2)	5(2)	25(2)	5(2)
C(14)	43(2)	47(2)	61(3)	6(2)	16(2)	-3(2)
C(15)	42(2)	42(2)	48(2)	-1(2)	5(2)	-4(2)
C(16)	45(2)	35(2)	31(2)	1(1)	6(1)	1(1)
C(17)	64(3)	40(2)	56(2)	-4(2)	30(2)	-7(2)
C(18)	94(4)	50(3)	98(4)	-26(3)	53(3)	-14(3)
C(19)	97(5)	61(3)	191(9)	-33(4)	73(6)	8(3)
C(20)	63(4)	68(4)	173(8)	-20(4)	32(4)	14(3)

Anexo II-B

C(21)	53(3)	57(3)	108(5)	-8(3)	23(3)	1(2)
C(22)	45(2)	33(2)	56(2)	0(2)	21(2)	1(1)
C(23)	47(2)	52(2)	41(2)	-10(2)	10(2)	-13(2)
C(24)	52(3)	79(3)	75(3)	-6(3)	13(2)	-25(2)
C(25)	52(2)	46(2)	44(2)	-9(2)	16(2)	-12(2)
C(26)	89(4)	71(3)	58(3)	-19(2)	30(3)	3(3)
C(27)	260(30)	82(10)	600(60)	0	290(30)	0
Cl(1)	184(4)	231(4)	371(8)	-107(5)	124(5)	-101(4)
N(1)	48(2)	45(2)	42(2)	-6(1)	14(1)	-13(1)
N(2)	49(2)	37(1)	36(2)	2(1)	9(1)	1(1)
O(1)	87(3)	86(3)	53(2)	28(2)	-5(2)	-8(2)
O(2)	93(3)	81(2)	42(2)	-22(2)	15(2)	-29(2)
O(3)	50(2)	56(2)	53(2)	1(1)	3(1)	-16(1)
O(4)	46(2)	49(2)	71(2)	-3(1)	8(1)	-11(1)
O(5)	78(2)	46(2)	50(2)	-10(1)	19(2)	0(2)
O(6)	66(2)	61(2)	41(2)	-8(1)	15(1)	4(2)
O(7)	79(4)	85(4)	83(4)	0	8(3)	0

Anexo II-B

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for datos_0m.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	2802	1064	6416	63
H(2)	3085	874	5108	77
H(3)	2589	1392	3770	80
H(4)	1760	2102	3722	72
H(7)	6	1923	4449	64
H(8)	-529	1140	5092	77
H(9)	-98	690	6526	72
H(10)	868	1005	7348	59
H(12)	1727	373	9698	53
H(13)	940	-335	9762	60
H(14)	464	-1015	8504	60
H(15)	809	-977	7196	55
H(18)	2494	-1274	6379	91
H(19)	3495	-1533	7067	131
H(20)	4071	-827	8172	121
H(21)	3640	116	8680	87
H(24A)	3995	2177	7816	104
H(24B)	4052	2176	8871	104
H(24C)	3741	2801	8260	104
H(26A)	1674	2071	10232	106
H(26B)	1197	2493	9488	106
H(26C)	1857	2775	9865	106
H(27A)	9649	2398	7433	337

Anexo II-B

H(27B)	10351	2398	7567	337
--------	-------	------	------	-----

Anexo II-B

Table 6. Torsion angles [°] for datos_0m.

C(11)-Pd(1)-Pd(2)-C(22)	85.93(16)
N(1)-Pd(1)-Pd(2)-C(22)	-8.12(15)
O(6)-Pd(1)-Pd(2)-C(22)	171.06(15)
O(3)-Pd(1)-Pd(2)-C(22)	-93.38(15)
C(11)-Pd(1)-Pd(2)-N(2)	-10.16(14)
N(1)-Pd(1)-Pd(2)-N(2)	-104.20(13)
O(6)-Pd(1)-Pd(2)-N(2)	74.98(13)
O(3)-Pd(1)-Pd(2)-N(2)	170.54(13)
C(11)-Pd(1)-Pd(2)-O(4)	169.61(15)
N(1)-Pd(1)-Pd(2)-O(4)	75.57(13)
O(6)-Pd(1)-Pd(2)-O(4)	-105.25(13)
O(3)-Pd(1)-Pd(2)-O(4)	-9.69(13)
C(11)-Pd(1)-Pd(2)-O(5)	-96.27(15)
N(1)-Pd(1)-Pd(2)-O(5)	169.68(14)
O(6)-Pd(1)-Pd(2)-O(5)	-11.14(14)
O(3)-Pd(1)-Pd(2)-O(5)	84.42(14)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	1.2(7)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.1(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.5(6)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	2.3(6)
C(3)-C(4)-C(5)-S(1)	177.7(3)
O(1)-S(1)-C(5)-N(1)	-168.8(3)
C(6)-S(1)-C(5)-N(1)	-58.1(3)
O(1)-S(1)-C(5)-C(4)	15.4(4)
C(6)-S(1)-C(5)-C(4)	126.1(3)
O(1)-S(1)-C(6)-C(11)	171.3(3)
C(5)-S(1)-C(6)-C(11)	62.1(3)

O(1)-S(1)-C(6)-C(7)	-12.7(4)
C(5)-S(1)-C(6)-C(7)	-122.0(4)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.0(7)
S(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-176.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	1.0(7)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.0(8)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-1.0(7)
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	0.1(6)
S(1)-C(6)-C(11)-C(10)	175.9(3)
C(7)-C(6)-C(11)-Pd(1)	178.9(3)
S(1)-C(6)-C(11)-Pd(1)	-5.4(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	1.0(6)
C(9)-C(10)-C(11)-Pd(1)	-177.8(3)
N(1)-Pd(1)-C(11)-C(6)	-48.0(3)
O(6)-Pd(1)-C(11)-C(6)	127.5(3)
O(3)-Pd(1)-C(11)-C(6)	18.8(15)
Pd(2)-Pd(1)-C(11)-C(6)	-154.4(3)
N(1)-Pd(1)-C(11)-C(10)	130.8(3)
O(6)-Pd(1)-C(11)-C(10)	-53.8(3)
O(3)-Pd(1)-C(11)-C(10)	-162.5(12)
Pd(2)-Pd(1)-C(11)-C(10)	24.4(3)
N(2)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.5(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.6(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.0(6)
C(14)-C(15)-C(16)-N(2)	-0.8(6)
C(14)-C(15)-C(16)-S(2)	-176.2(3)
O(2)-S(2)-C(16)-N(2)	169.5(3)
C(17)-S(2)-C(16)-N(2)	59.7(3)
O(2)-S(2)-C(16)-C(15)	-14.8(4)

Anexo II-B

C(17)-S(2)-C(16)-C(15)	-124.7(3)
O(2)-S(2)-C(17)-C(22)	-172.1(3)
C(16)-S(2)-C(17)-C(22)	-62.4(3)
O(2)-S(2)-C(17)-C(18)	12.6(4)
C(16)-S(2)-C(17)-C(18)	122.3(4)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	2.9(8)
S(2)-C(17)-C(18)-C(19)	177.8(5)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-3.2(12)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	1.9(13)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.1(12)
C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	-1.2(7)
S(2)-C(17)-C(22)-C(21)	-176.3(4)
C(18)-C(17)-C(22)-Pd(2)	-176.2(4)
S(2)-C(17)-C(22)-Pd(2)	8.7(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	-0.2(8)
C(20)-C(21)-C(22)-Pd(2)	175.0(6)
N(2)-Pd(2)-C(22)-C(17)	42.7(3)
O(4)-Pd(2)-C(22)-C(17)	-141.4(4)
O(5)-Pd(2)-C(22)-C(17)	128.3(7)
Pd(1)-Pd(2)-C(22)-C(17)	-63.3(4)
N(2)-Pd(2)-C(22)-C(21)	-132.2(4)
O(4)-Pd(2)-C(22)-C(21)	43.7(4)
O(5)-Pd(2)-C(22)-C(21)	-46.6(9)
Pd(1)-Pd(2)-C(22)-C(21)	121.8(4)
C(4)-C(5)-N(1)-C(1)	-2.2(5)
S(1)-C(5)-N(1)-C(1)	-177.8(3)
C(4)-C(5)-N(1)-Pd(1)	174.4(3)
S(1)-C(5)-N(1)-Pd(1)	-1.1(4)
C(2)-C(1)-N(1)-C(5)	0.5(6)

C(2)-C(1)-N(1)-Pd(1)	-176.1(3)
C(11)-Pd(1)-N(1)-C(5)	52.4(3)
O(6)-Pd(1)-N(1)-C(5)	-8.7(16)
O(3)-Pd(1)-N(1)-C(5)	-122.4(3)
Pd(2)-Pd(1)-N(1)-C(5)	162.2(3)
C(11)-Pd(1)-N(1)-C(1)	-131.1(3)
O(6)-Pd(1)-N(1)-C(1)	167.8(13)
O(3)-Pd(1)-N(1)-C(1)	54.2(3)
Pd(2)-Pd(1)-N(1)-C(1)	-21.3(3)
C(15)-C(16)-N(2)-C(12)	1.0(5)
S(2)-C(16)-N(2)-C(12)	176.3(3)
C(15)-C(16)-N(2)-Pd(2)	-179.0(3)
S(2)-C(16)-N(2)-Pd(2)	-3.6(4)
C(13)-C(12)-N(2)-C(16)	-0.3(5)
C(13)-C(12)-N(2)-Pd(2)	179.6(3)
C(22)-Pd(2)-N(2)-C(16)	-45.5(3)
O(4)-Pd(2)-N(2)-C(16)	-107.5(16)
O(5)-Pd(2)-N(2)-C(16)	145.2(3)
Pd(1)-Pd(2)-N(2)-C(16)	69.7(3)
C(22)-Pd(2)-N(2)-C(12)	134.6(3)
O(4)-Pd(2)-N(2)-C(12)	72.6(16)
O(5)-Pd(2)-N(2)-C(12)	-34.7(3)
Pd(1)-Pd(2)-N(2)-C(12)	-110.2(3)
O(4)-C(23)-O(3)-Pd(1)	-10.6(7)
C(24)-C(23)-O(3)-Pd(1)	168.7(3)
C(11)-Pd(1)-O(3)-C(23)	-159.2(12)
N(1)-Pd(1)-O(3)-C(23)	-92.5(4)
O(6)-Pd(1)-O(3)-C(23)	92.2(4)
Pd(2)-Pd(1)-O(3)-C(23)	14.1(4)

Anexo II-B

O(3)-C(23)-O(4)-Pd(2)	-6.1(6)
C(24)-C(23)-O(4)-Pd(2)	174.6(3)
C(22)-Pd(2)-O(4)-C(23)	127.1(4)
N(2)-Pd(2)-O(4)-C(23)	-170.8(14)
O(5)-Pd(2)-O(4)-C(23)	-63.6(4)
Pd(1)-Pd(2)-O(4)-C(23)	11.9(3)
O(6)-C(25)-O(5)-Pd(2)	-6.0(7)
C(26)-C(25)-O(5)-Pd(2)	173.4(3)
C(22)-Pd(2)-O(5)-C(25)	-177.5(7)
N(2)-Pd(2)-O(5)-C(25)	-92.0(4)
O(4)-Pd(2)-O(5)-C(25)	92.5(4)
Pd(1)-Pd(2)-O(5)-C(25)	13.4(4)
O(5)-C(25)-O(6)-Pd(1)	-13.2(6)
C(26)-C(25)-O(6)-Pd(1)	167.4(3)
C(11)-Pd(1)-O(6)-C(25)	126.4(4)
N(1)-Pd(1)-O(6)-C(25)	-172.4(13)
O(3)-Pd(1)-O(6)-C(25)	-58.9(4)
Pd(2)-Pd(1)-O(6)-C(25)	16.4(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

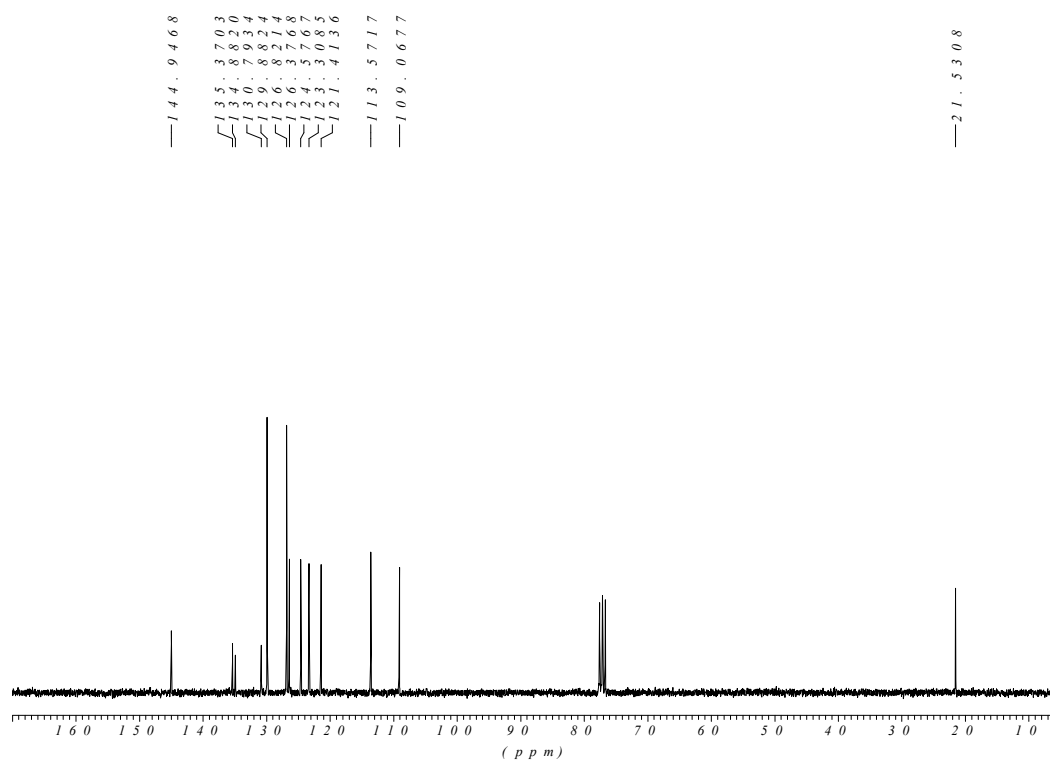
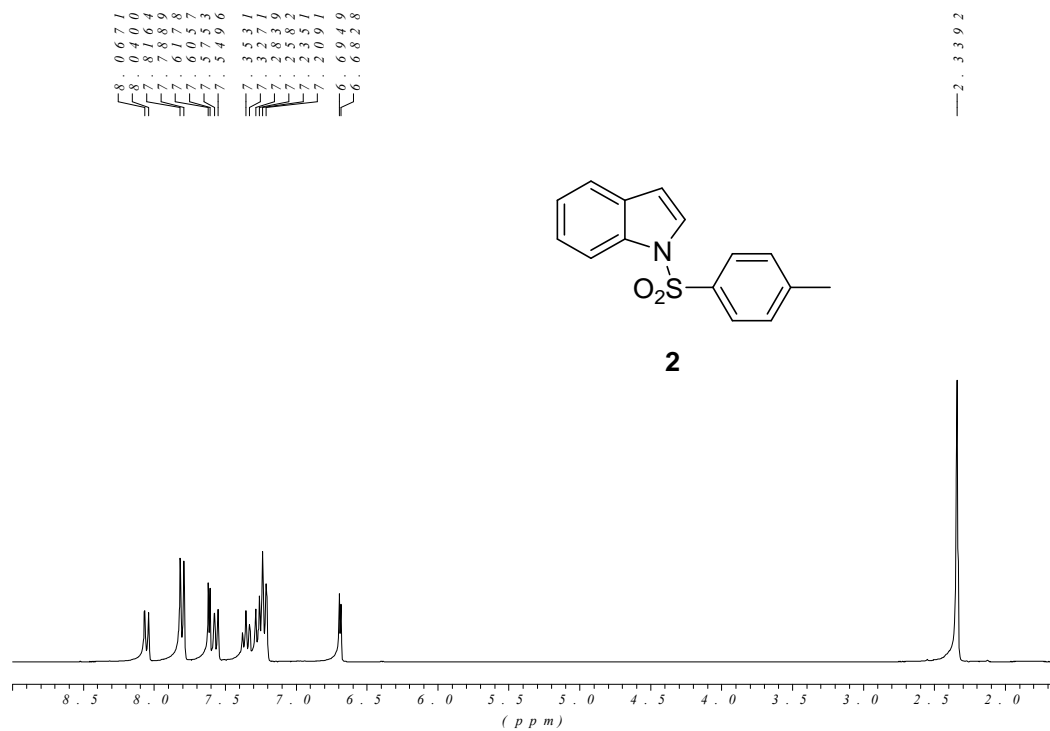
#1 -x+2,y,-z+3/2

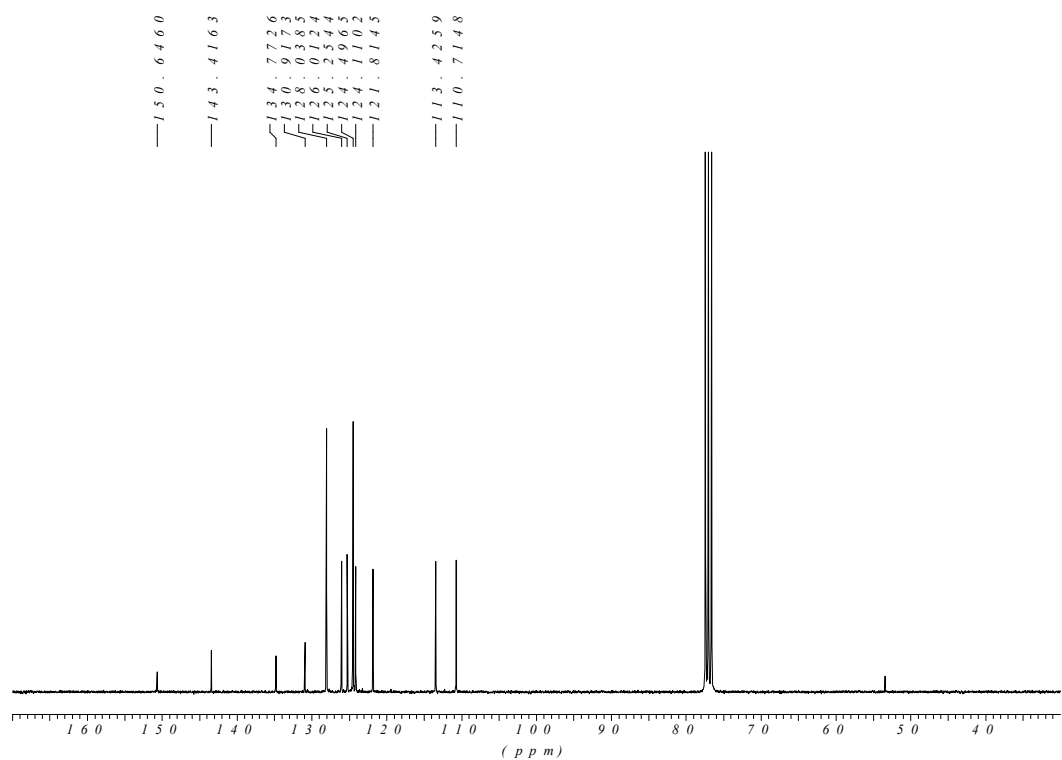
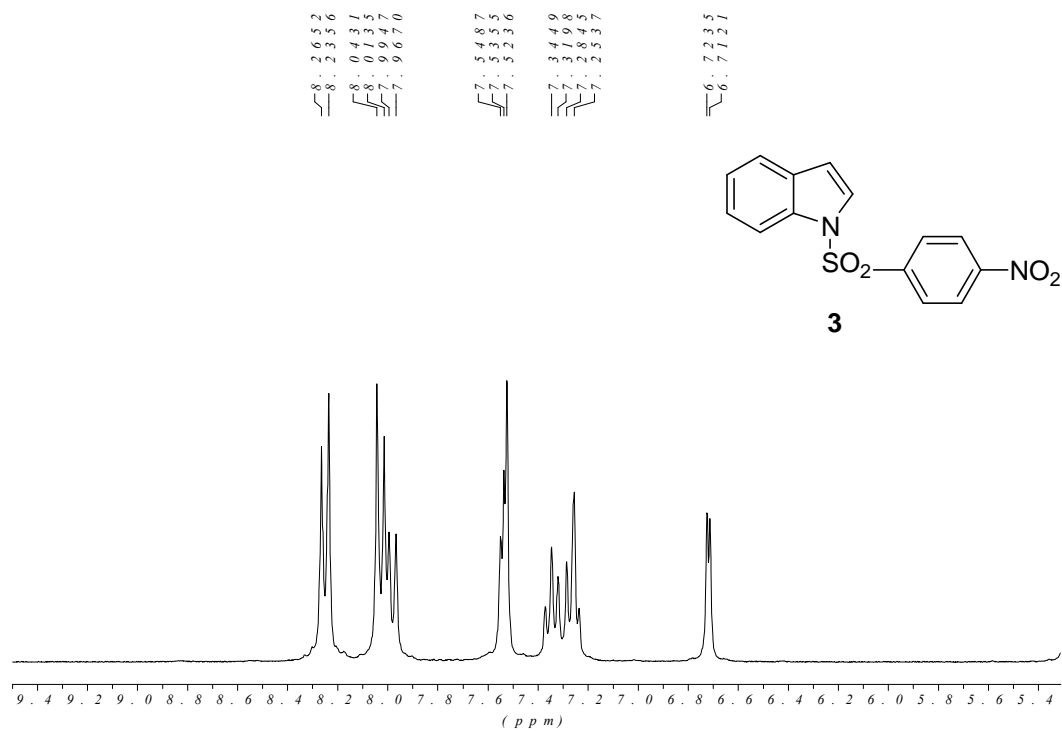
Table 7. Hydrogen bonds for datos_0m [Å and °].

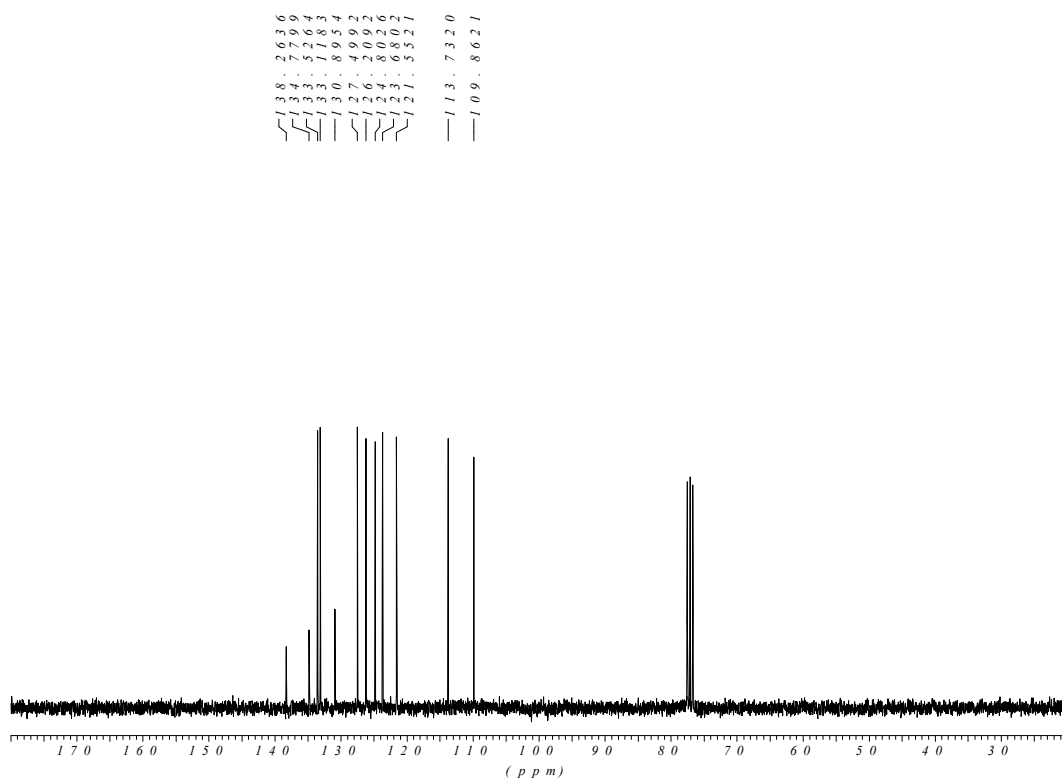
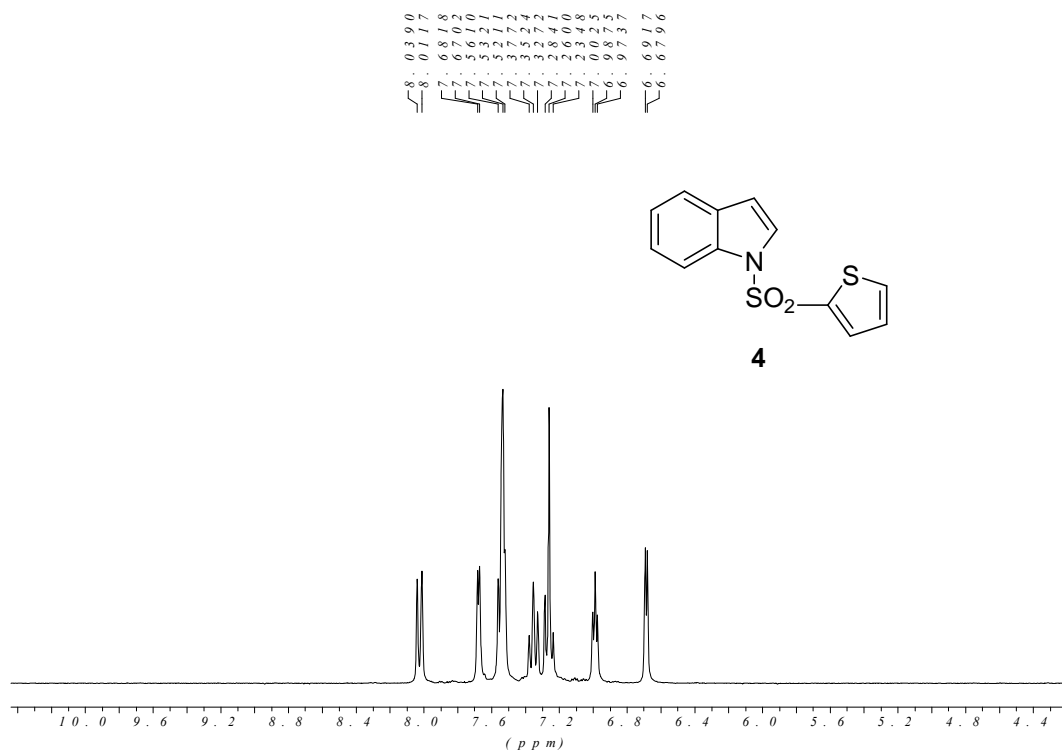
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
---------	--------	----------	----------	--------

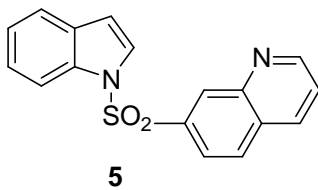
ANEXO III-A:

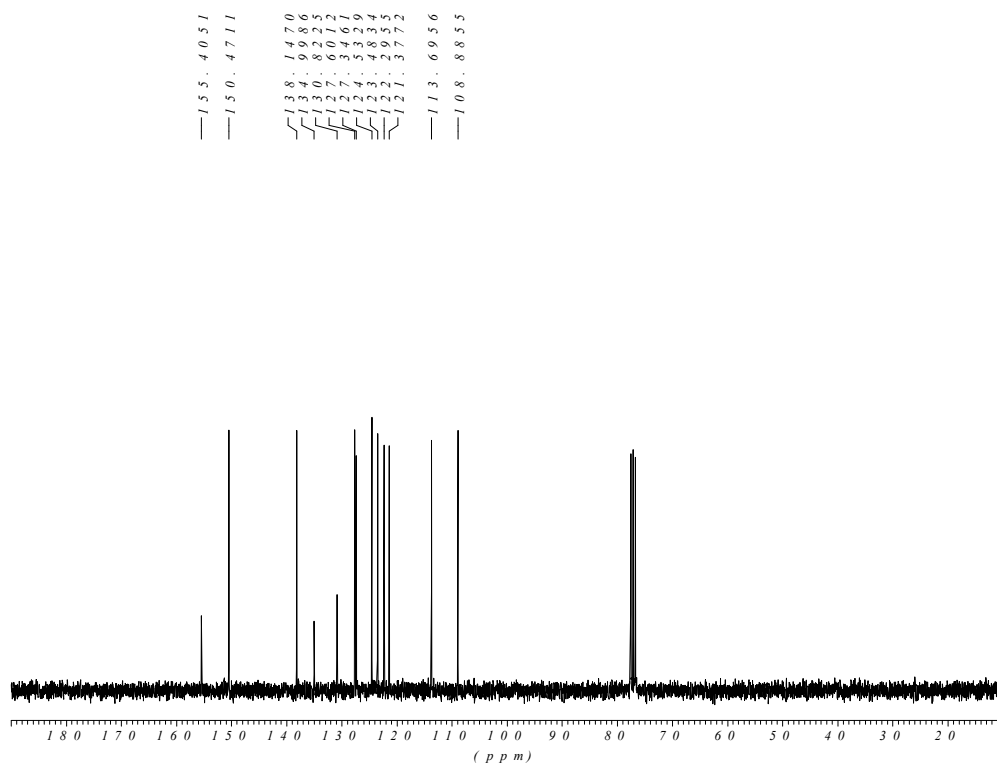
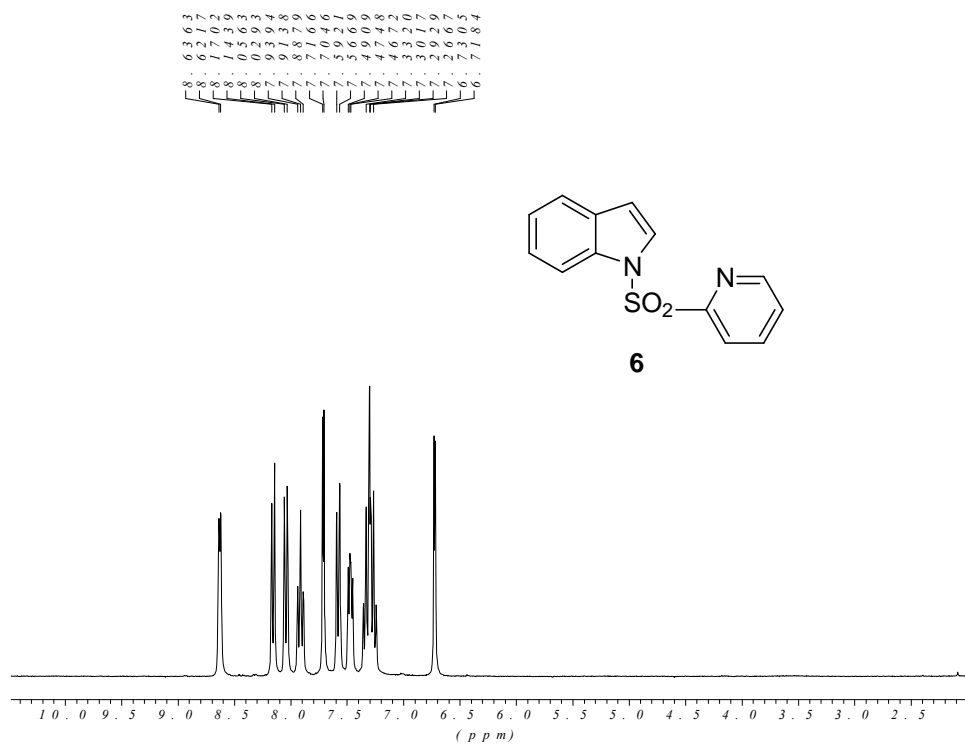
***ESPECTROS DE RESONANCIA DEL CAPÍTULO 2: REACCIÓN DE
ALQUENILACIÓN DE INDOLES Y PIRROLES***

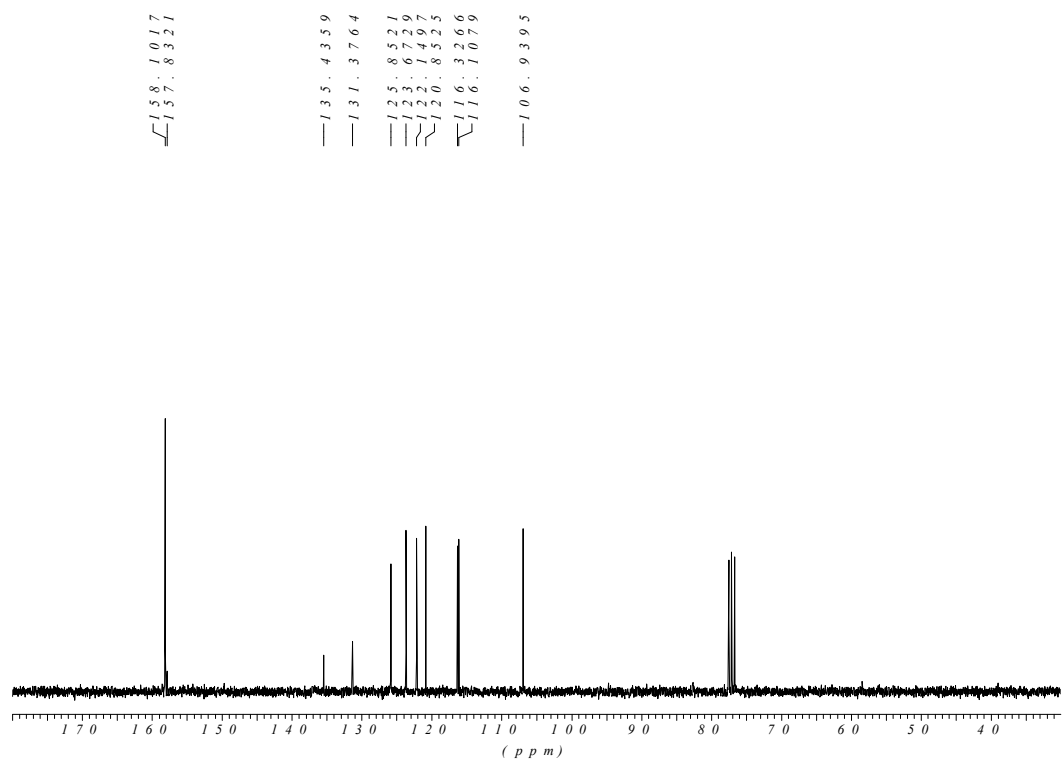
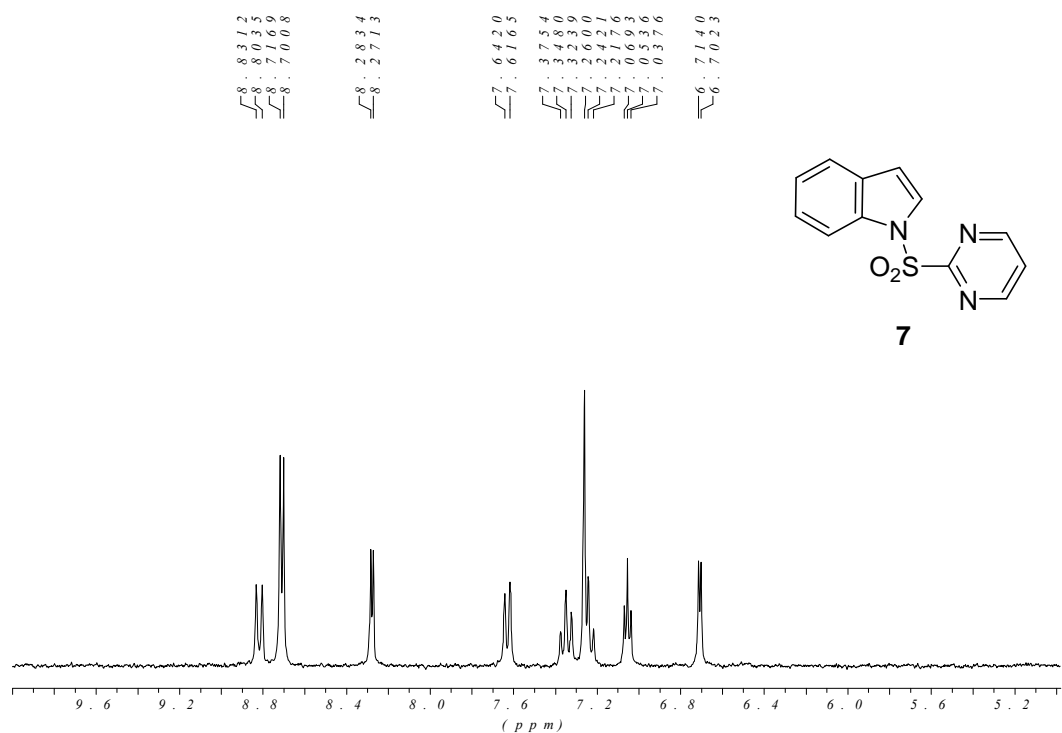


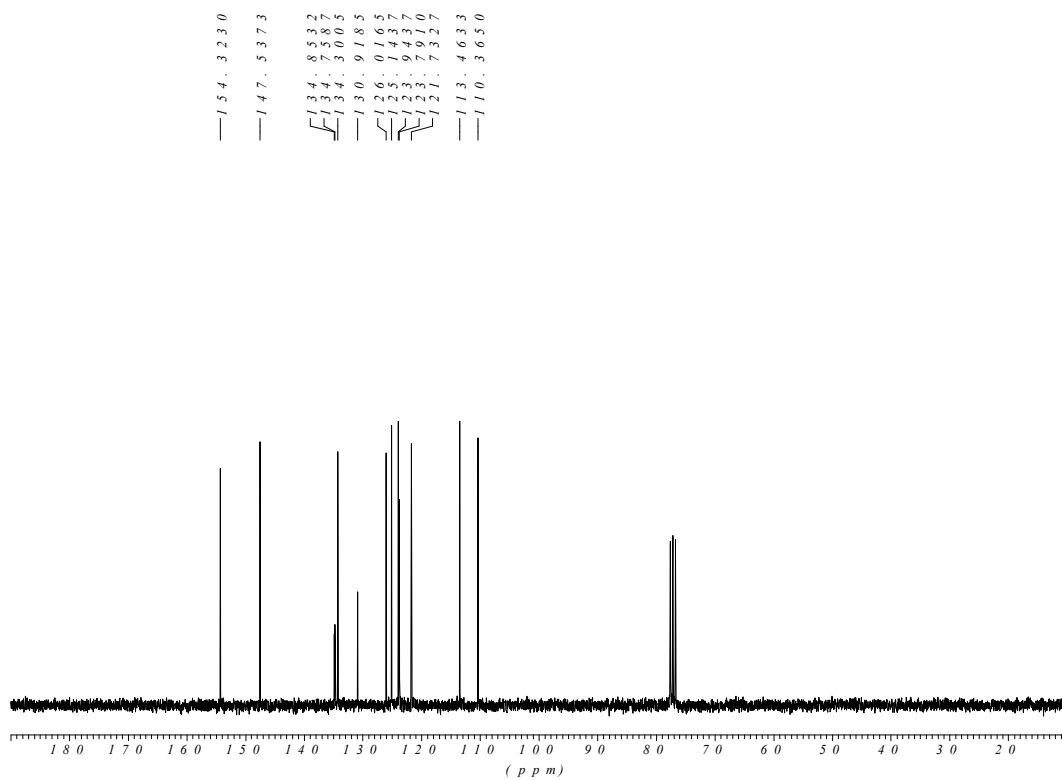
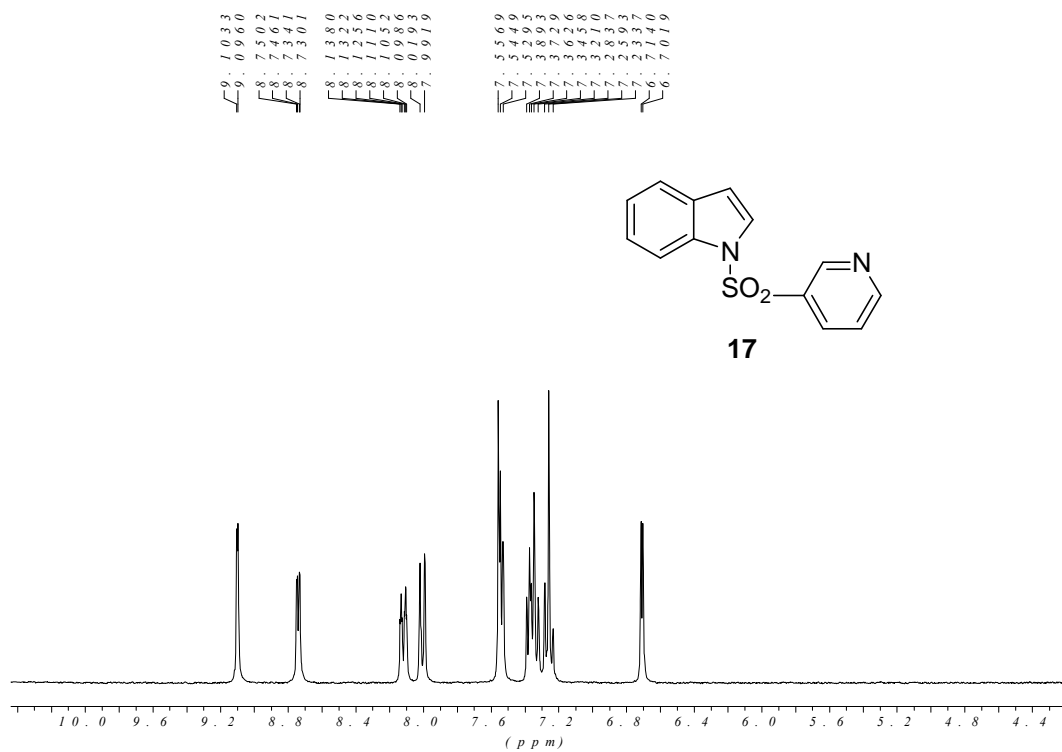


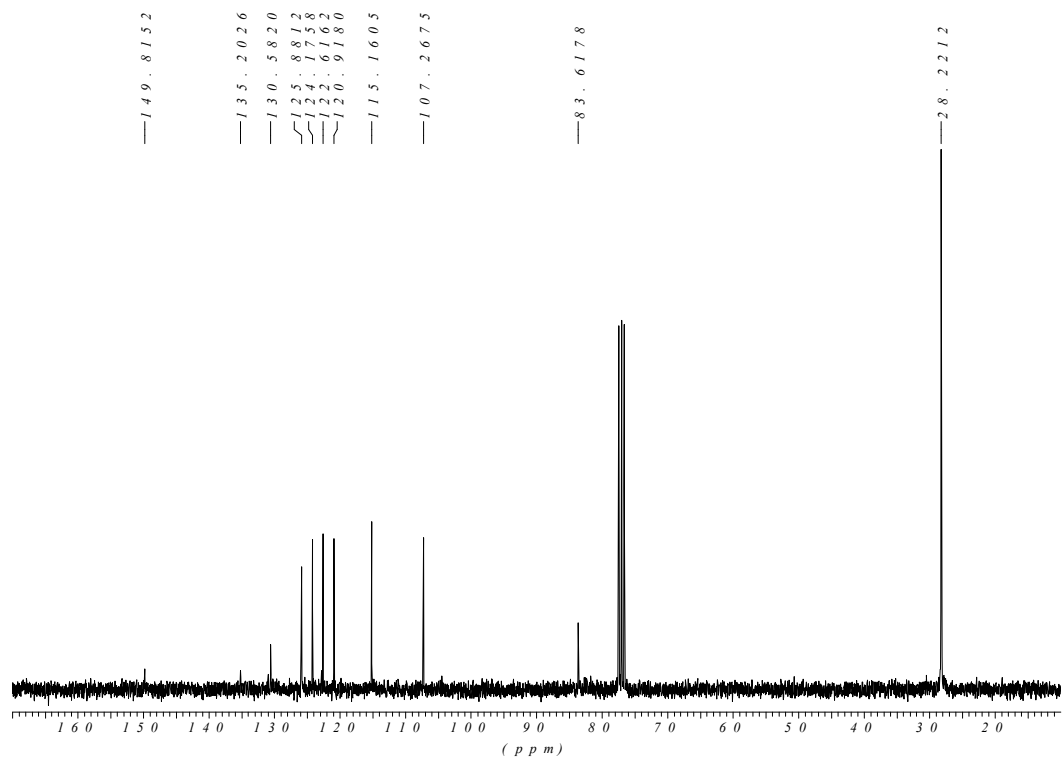
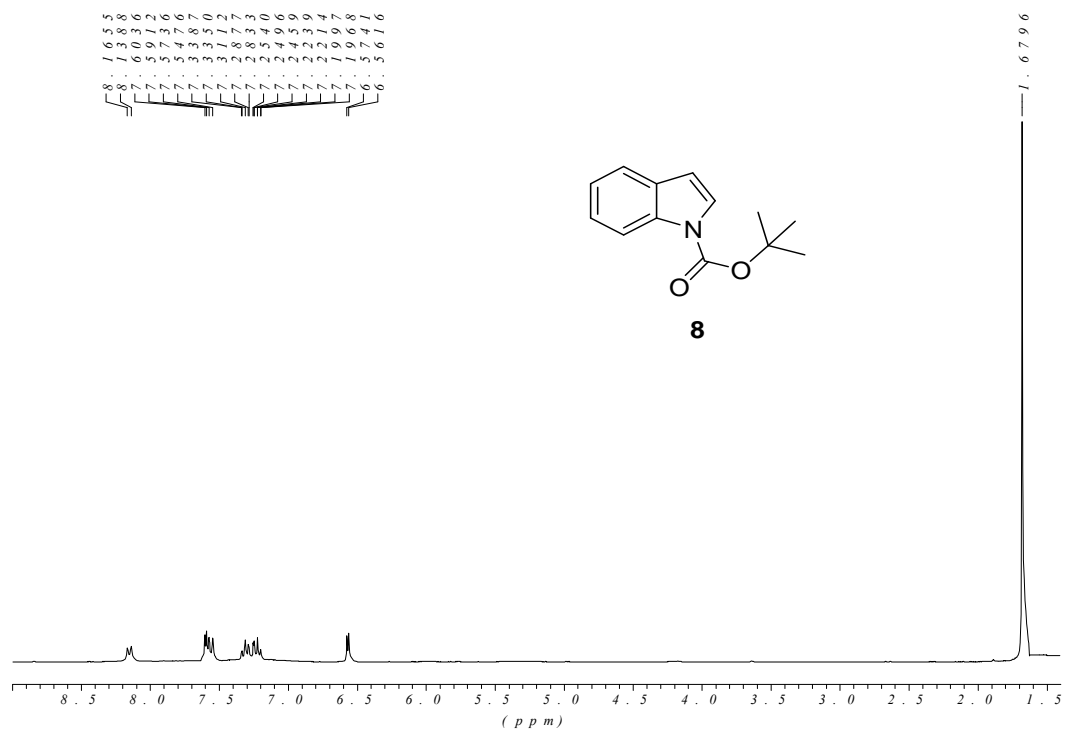


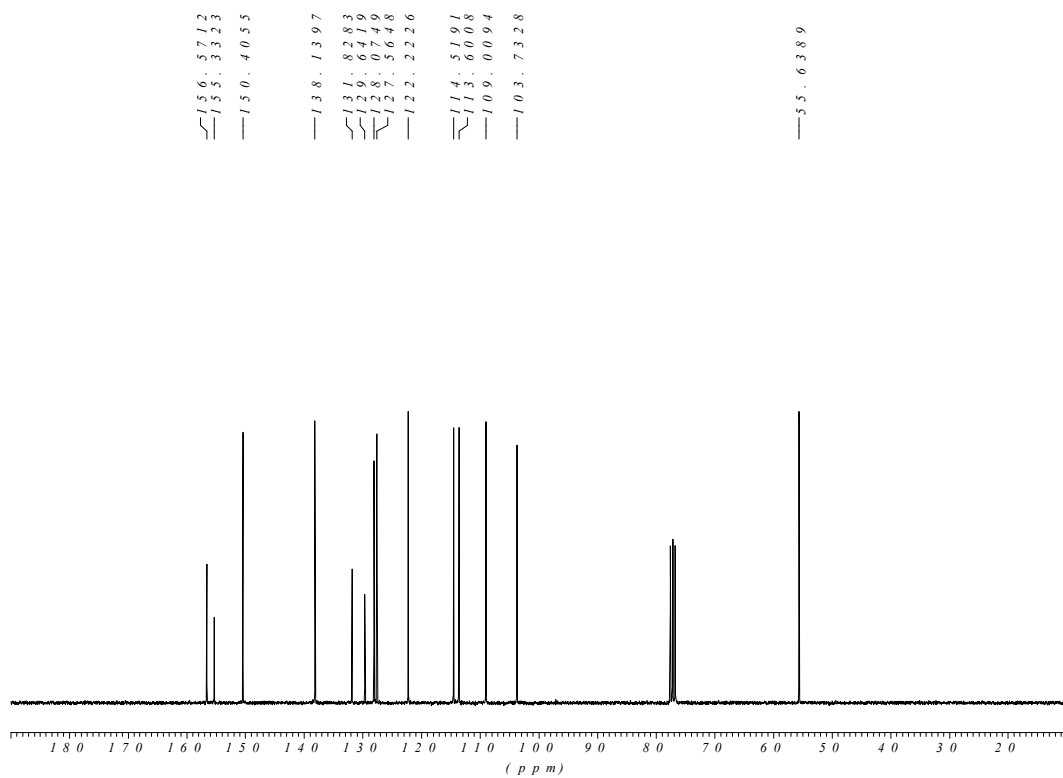
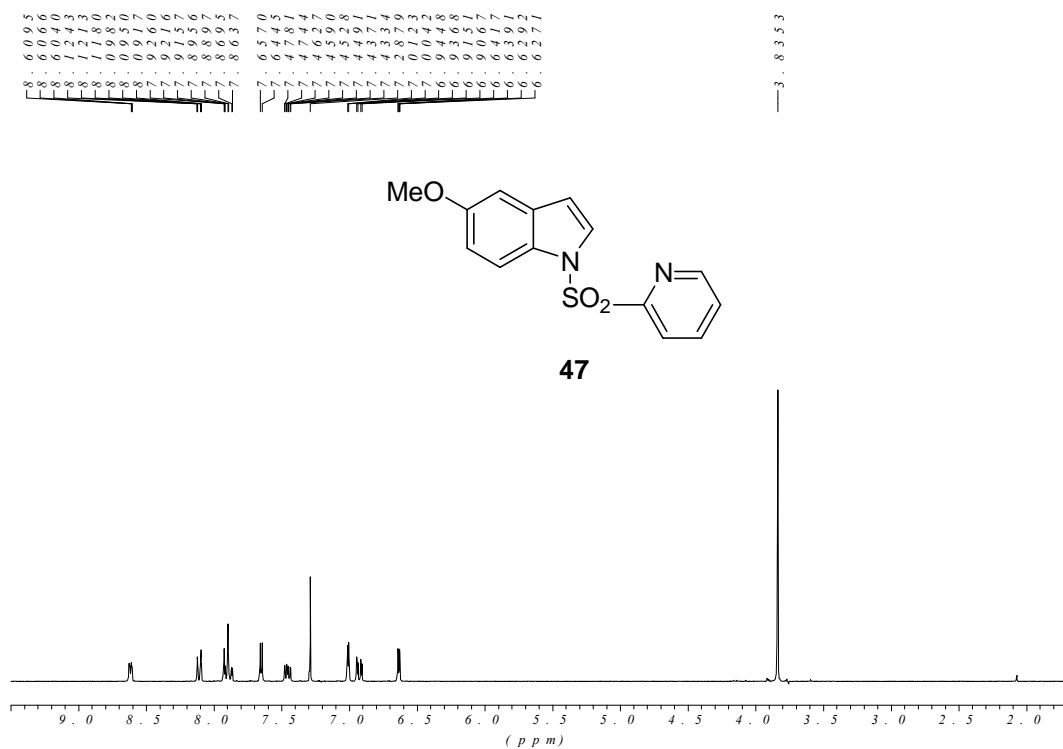


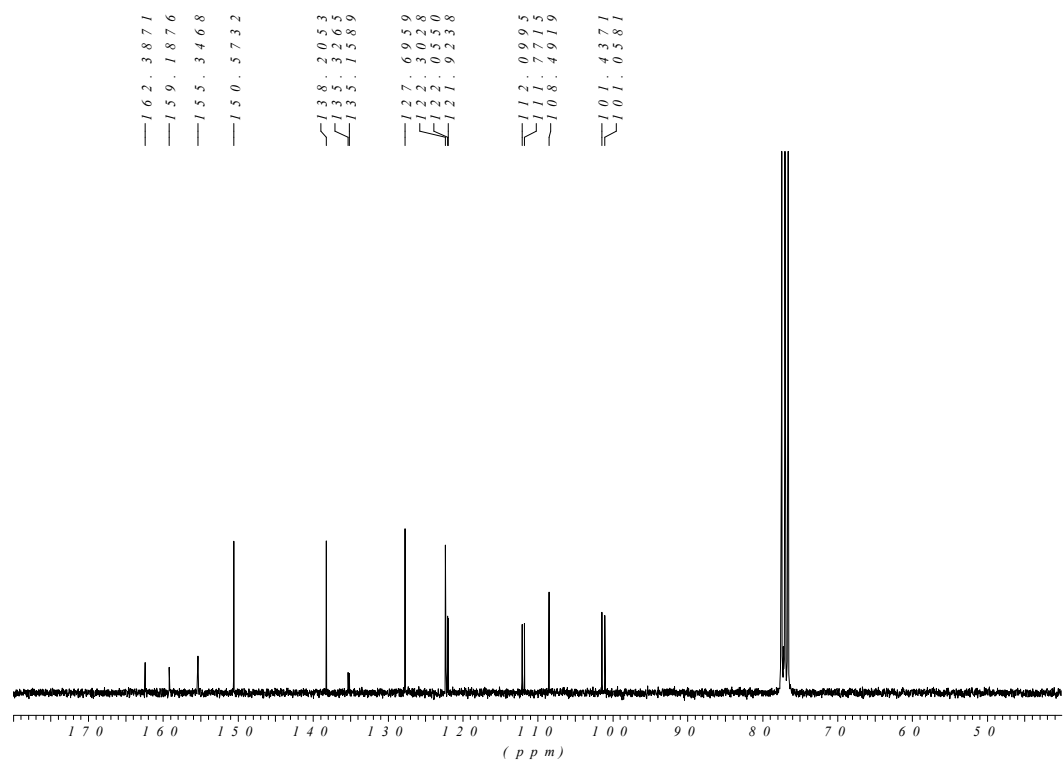
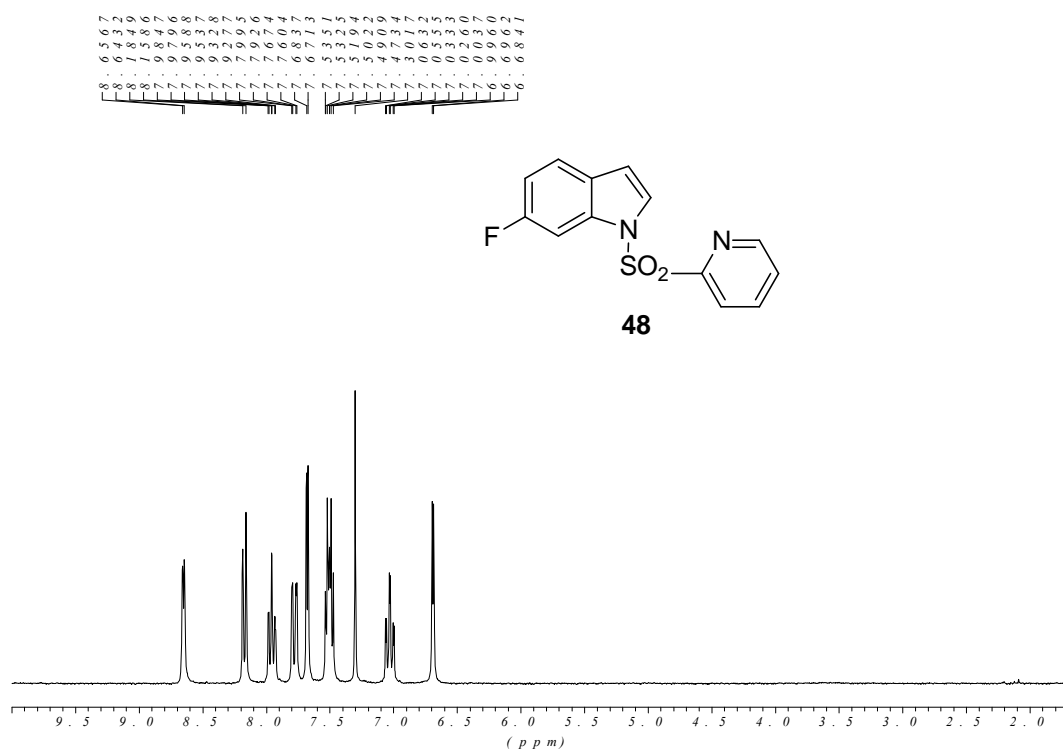


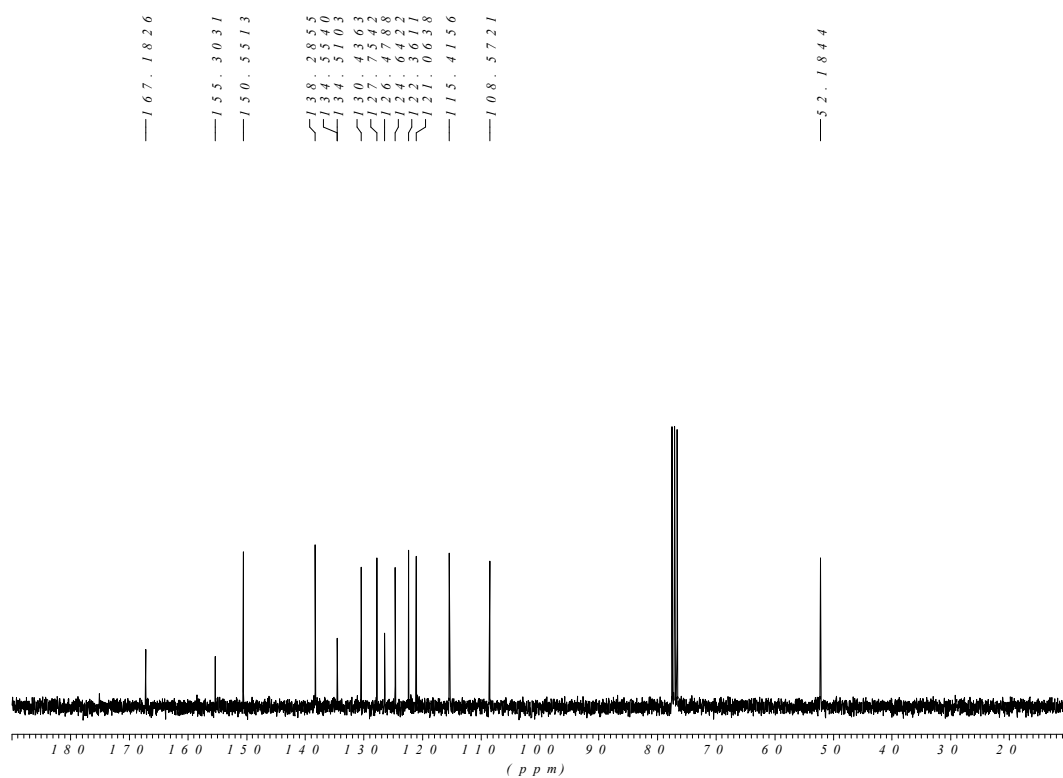
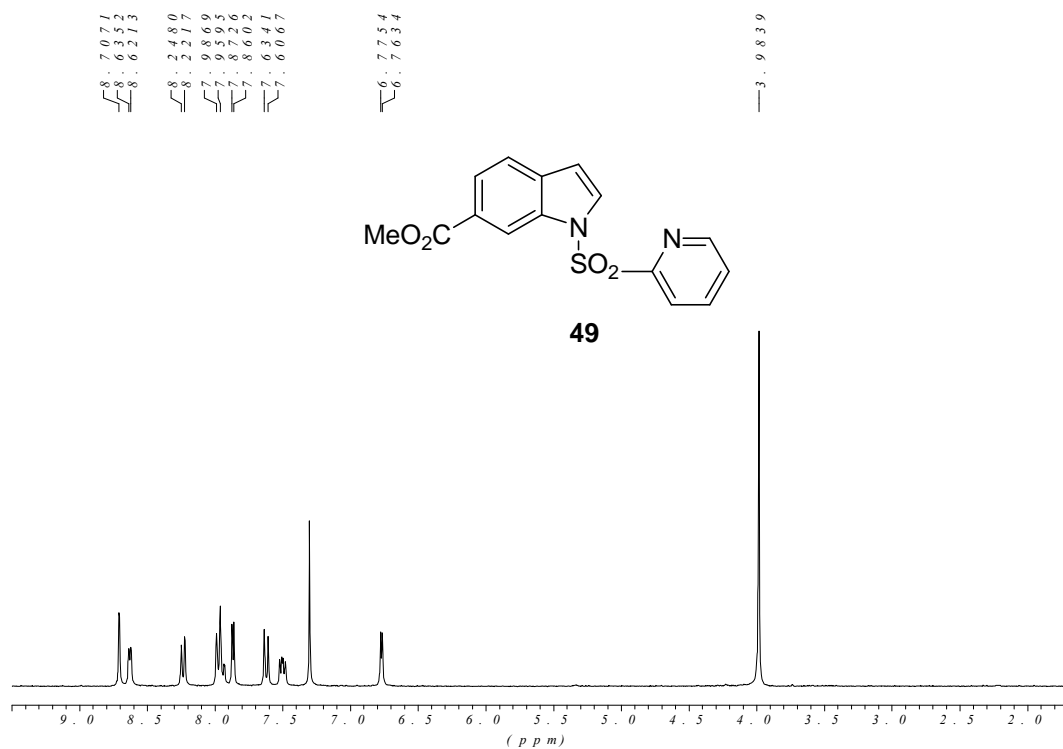


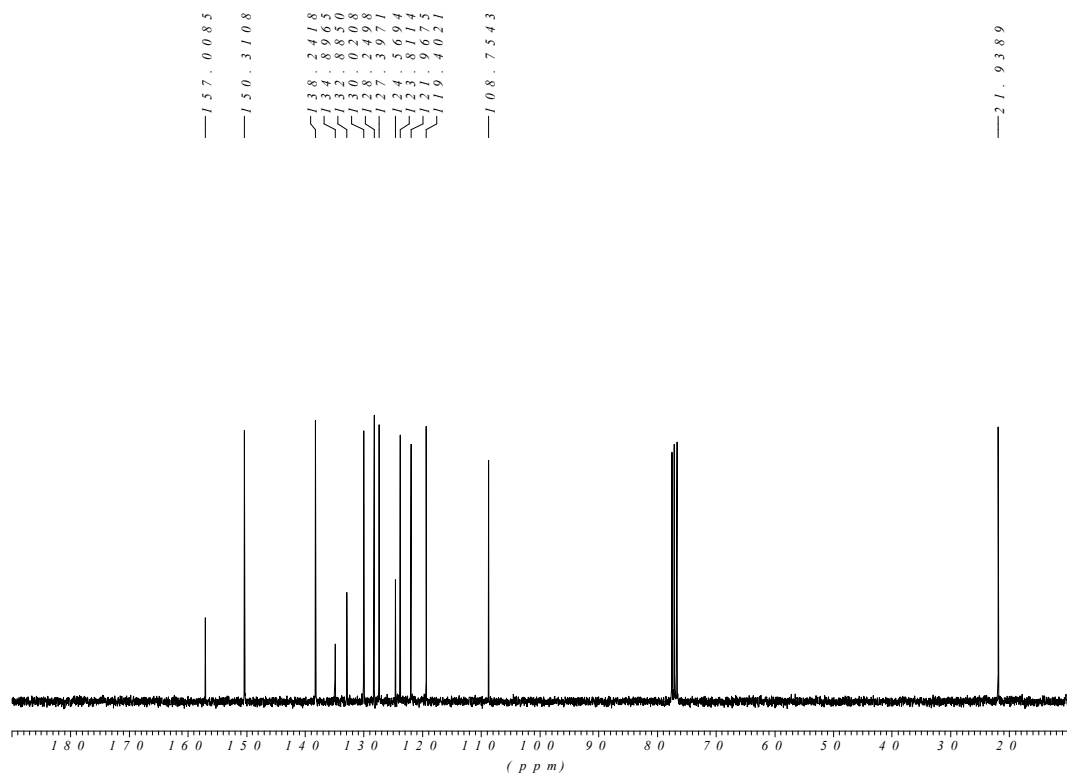
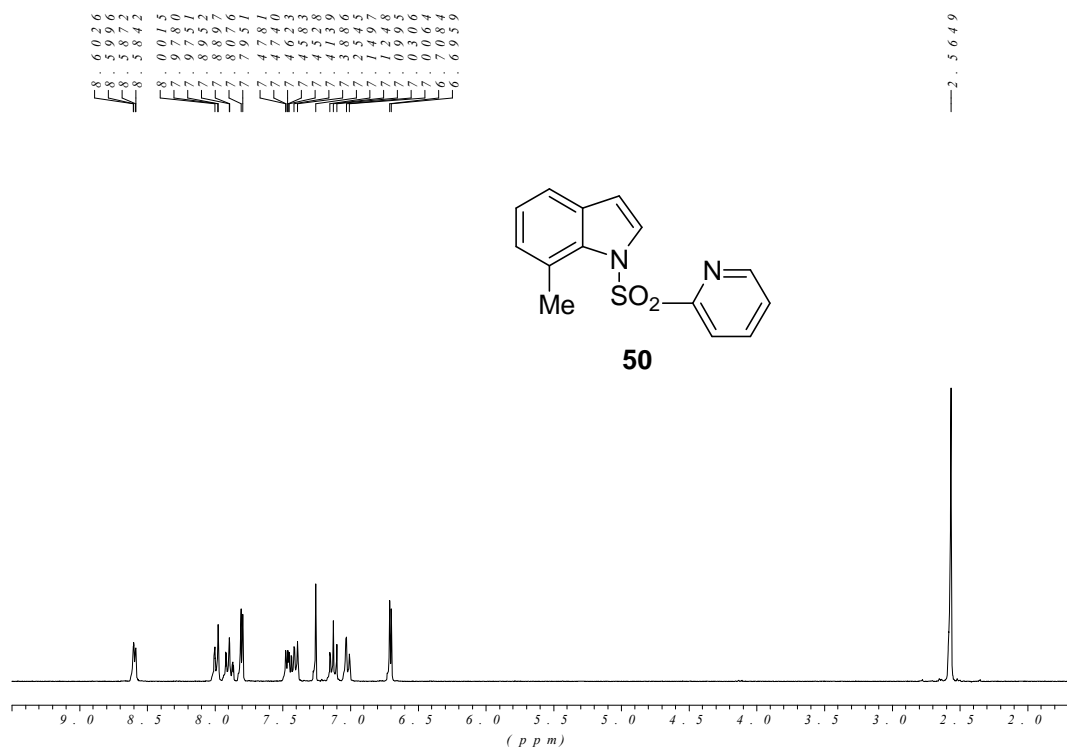


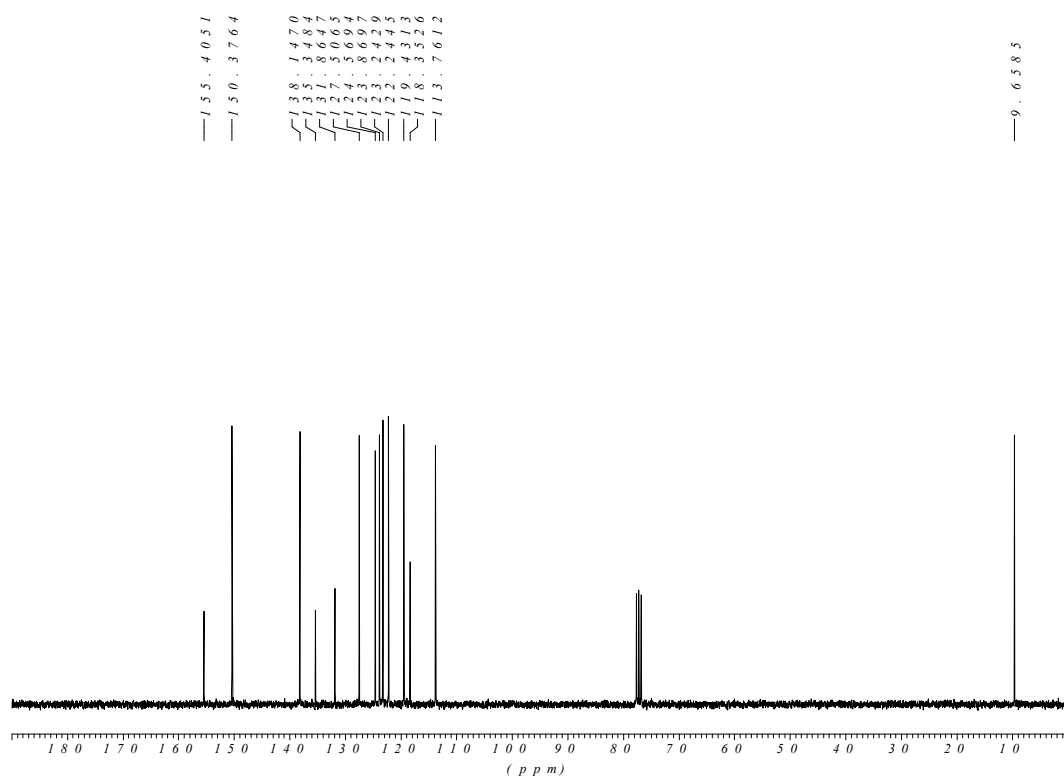
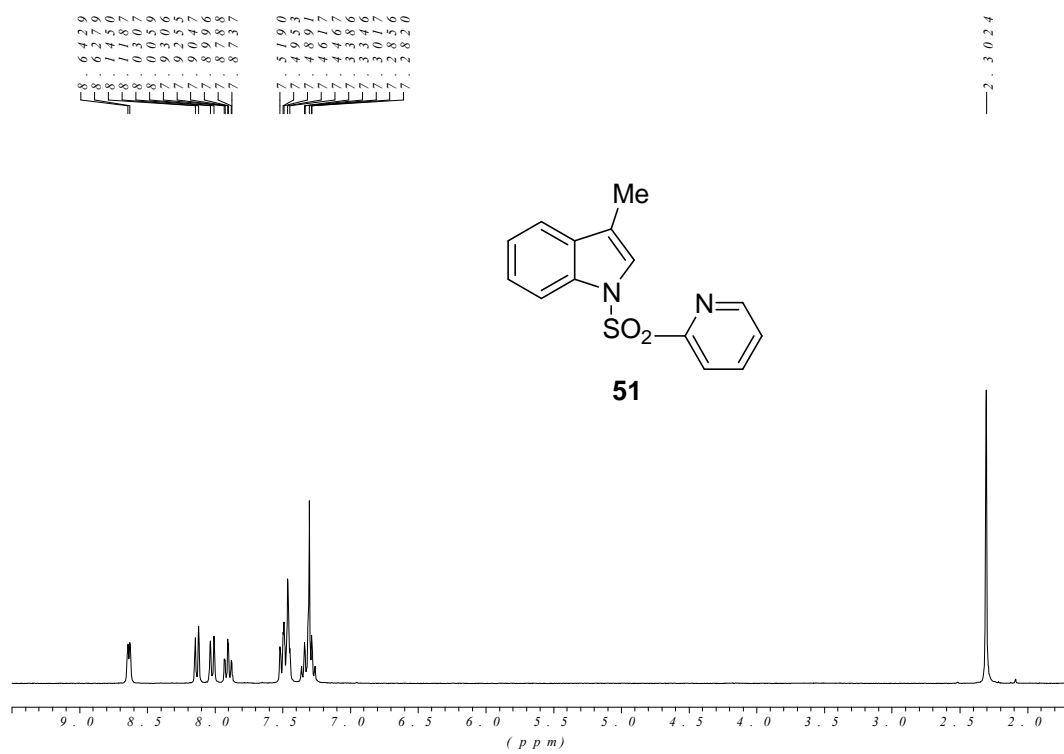


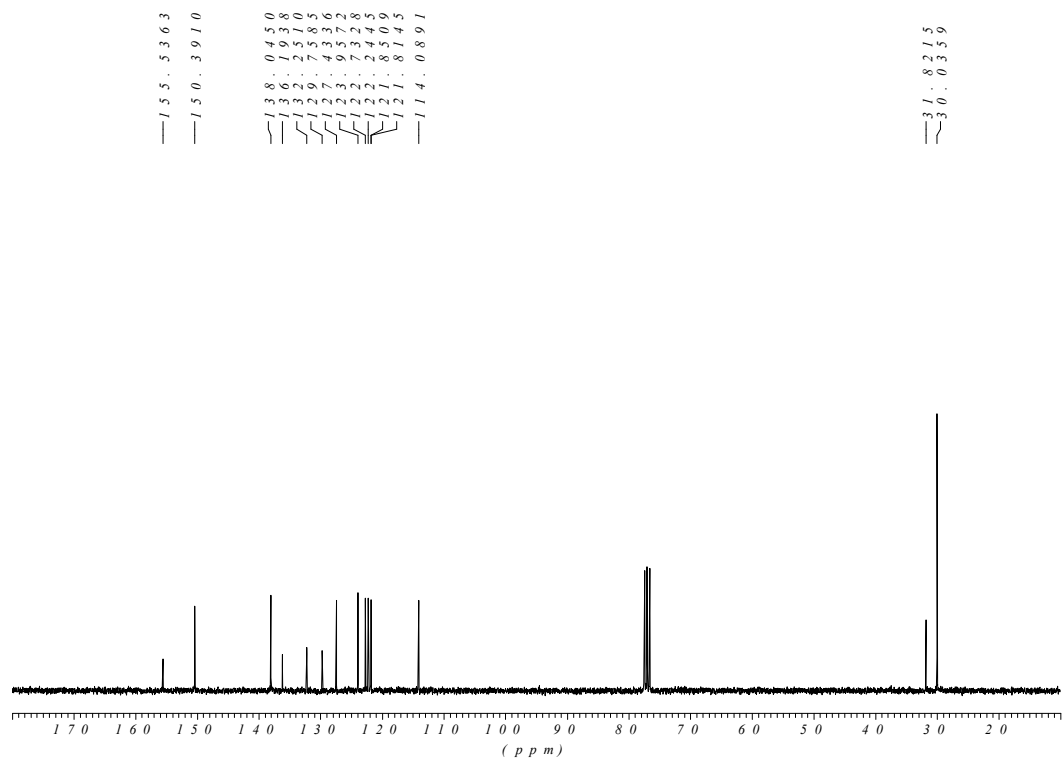
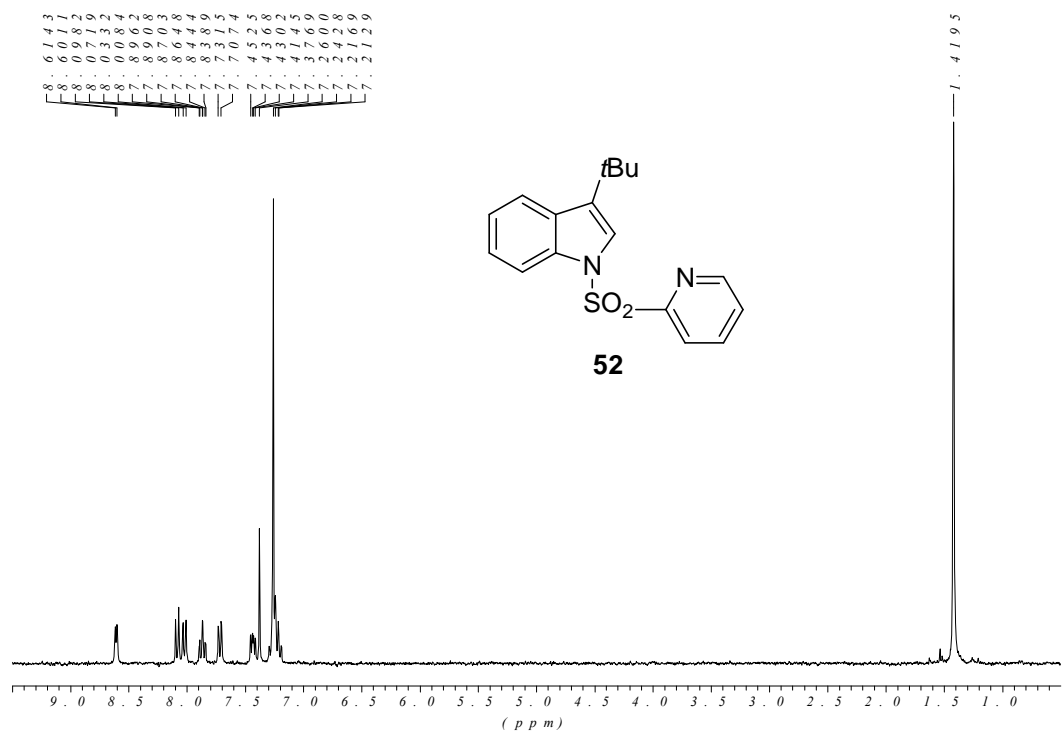




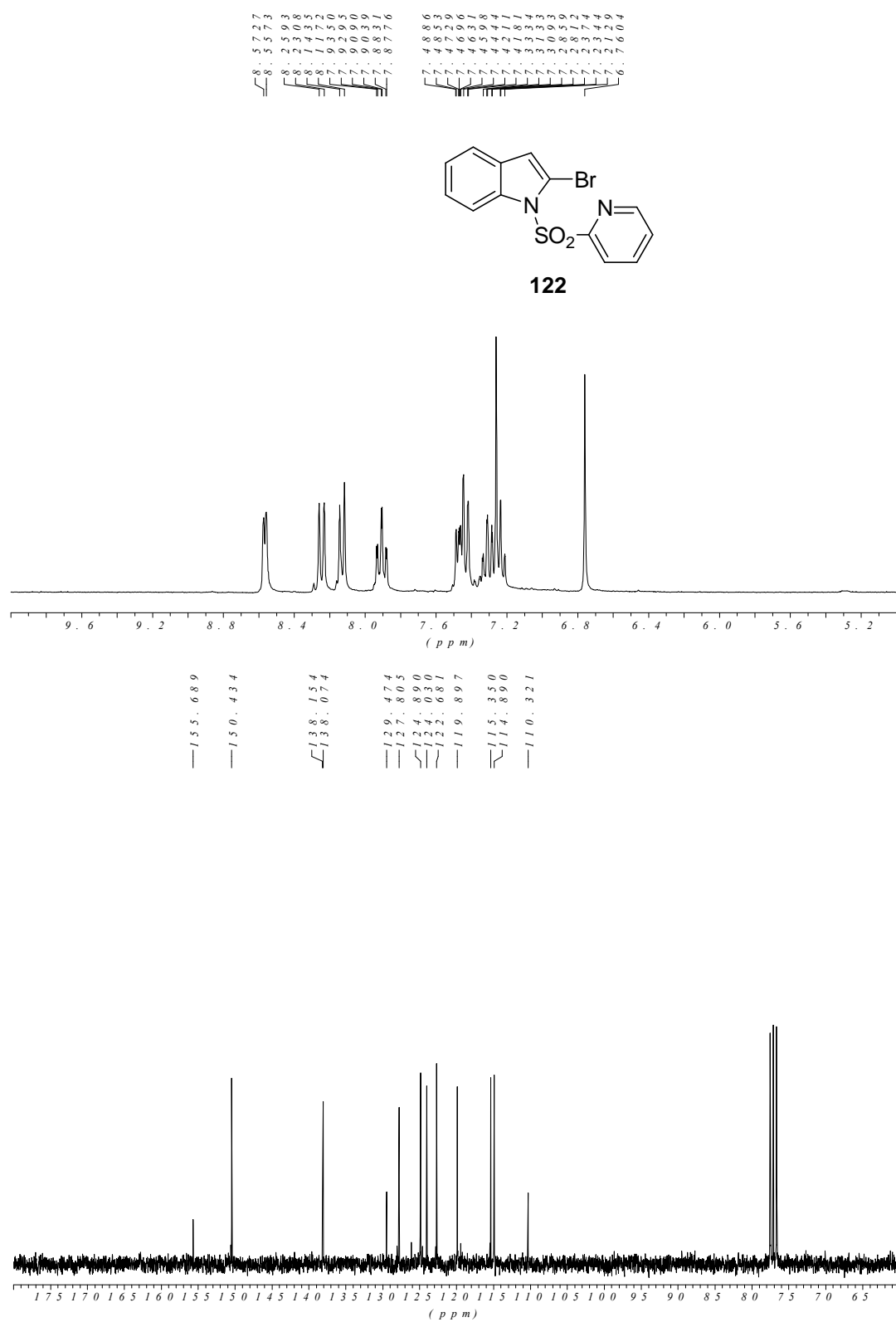


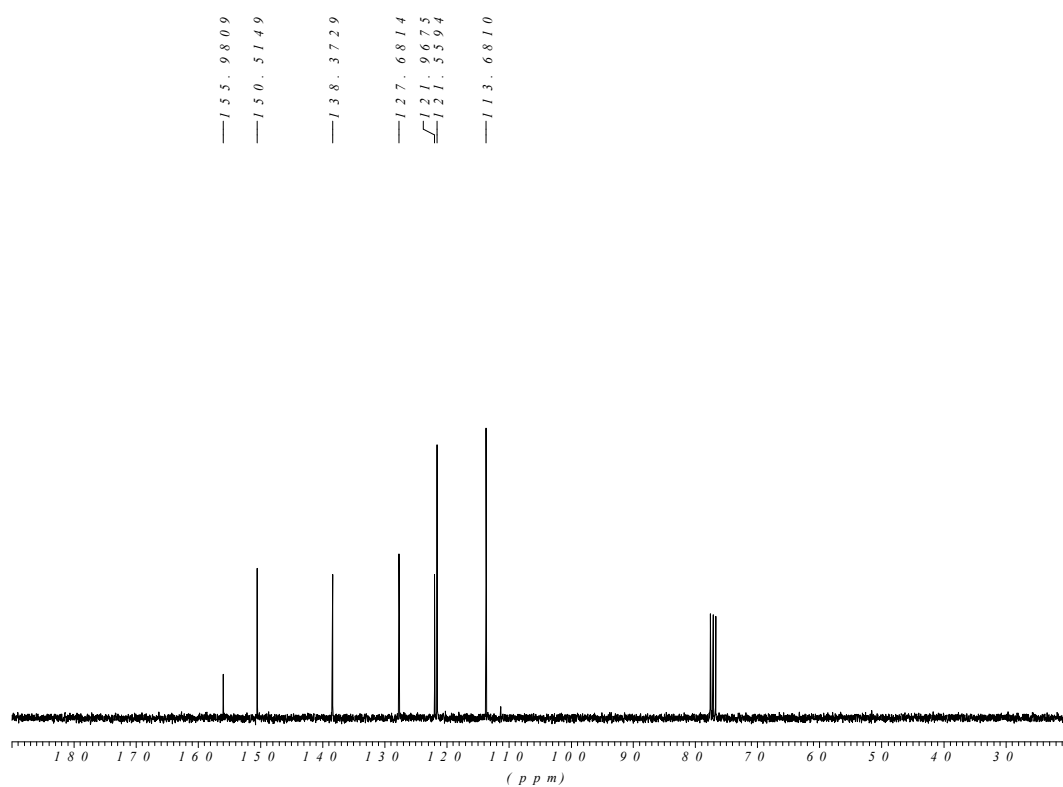
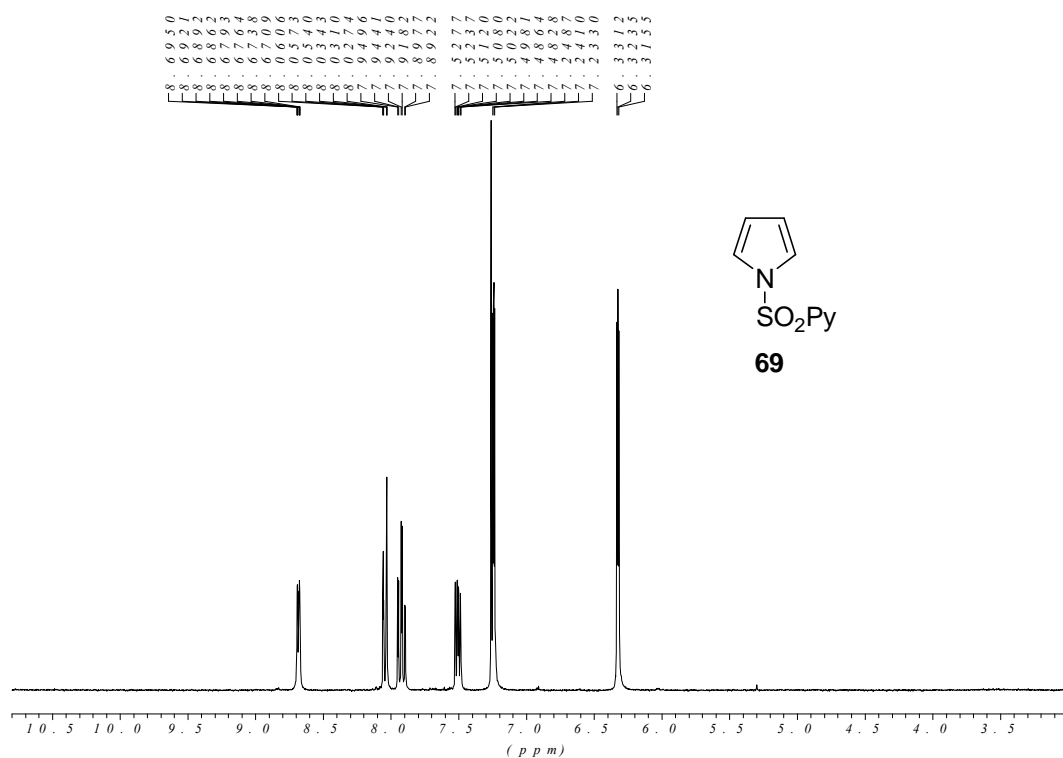


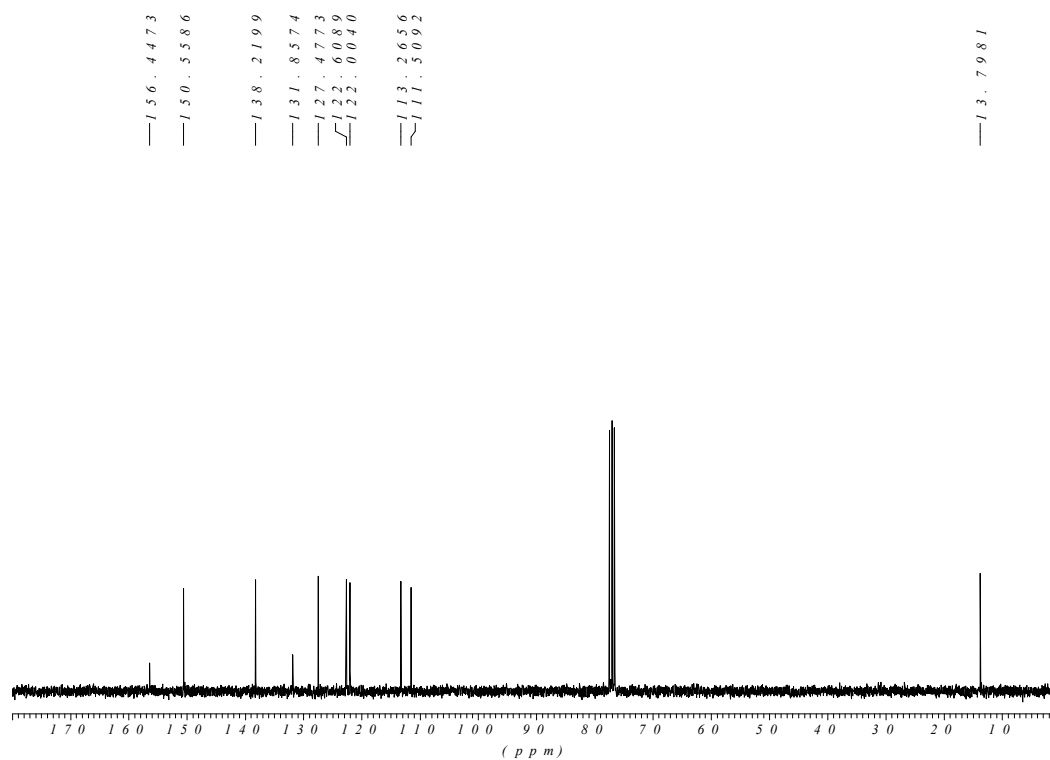
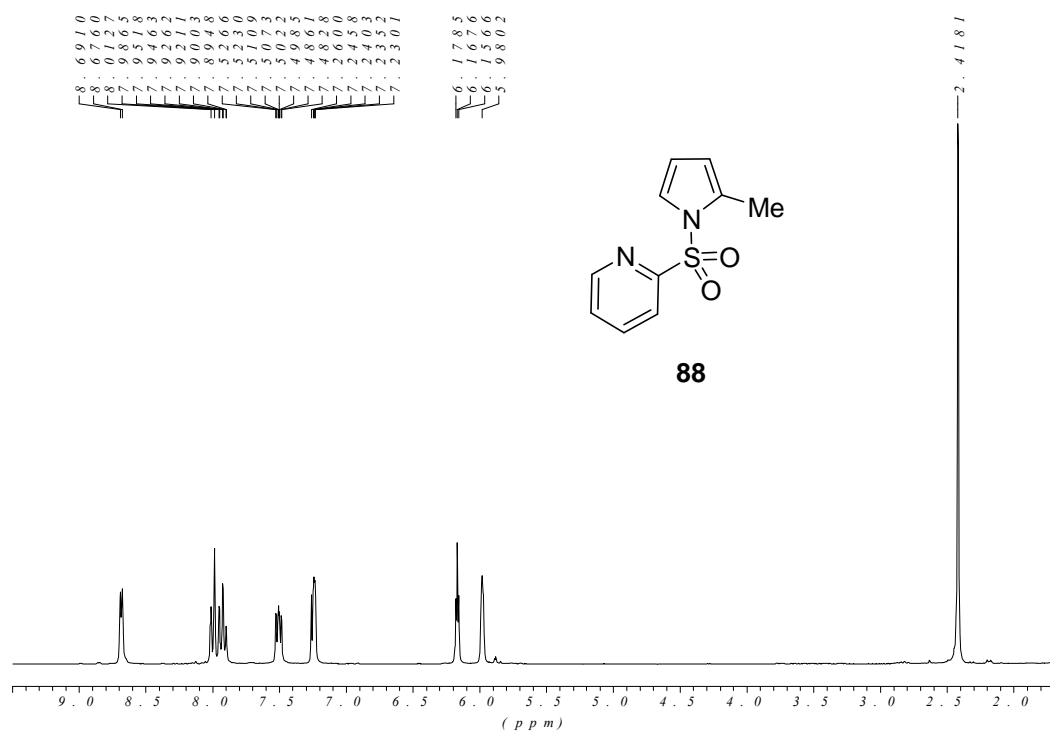


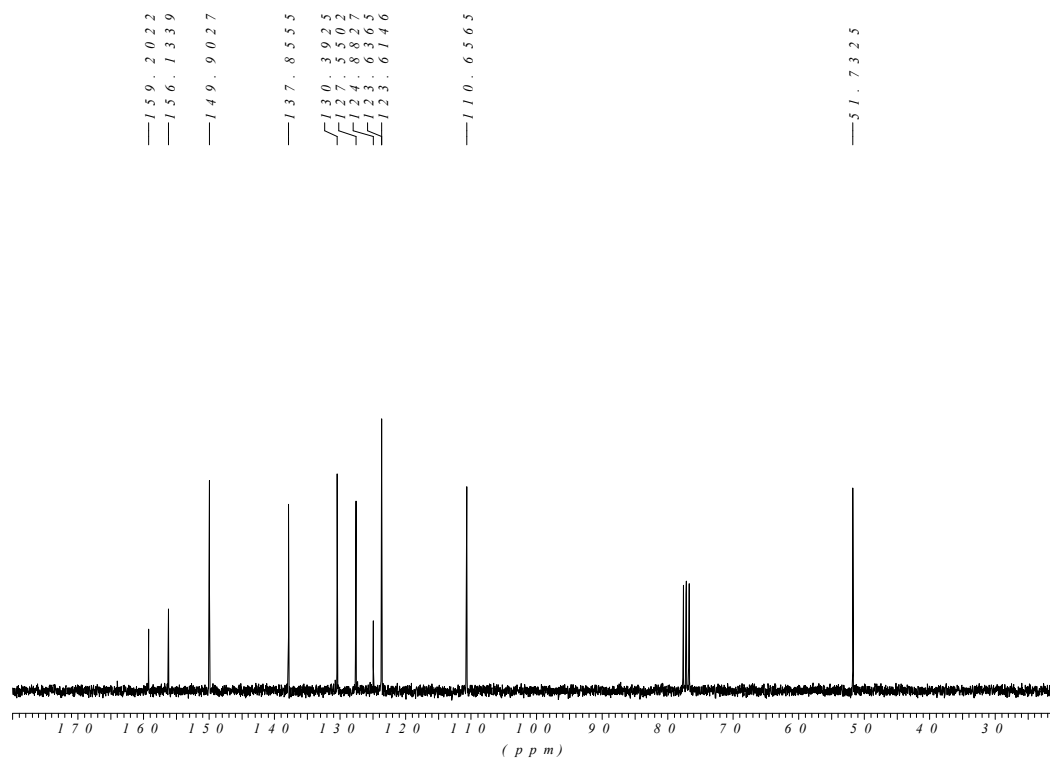
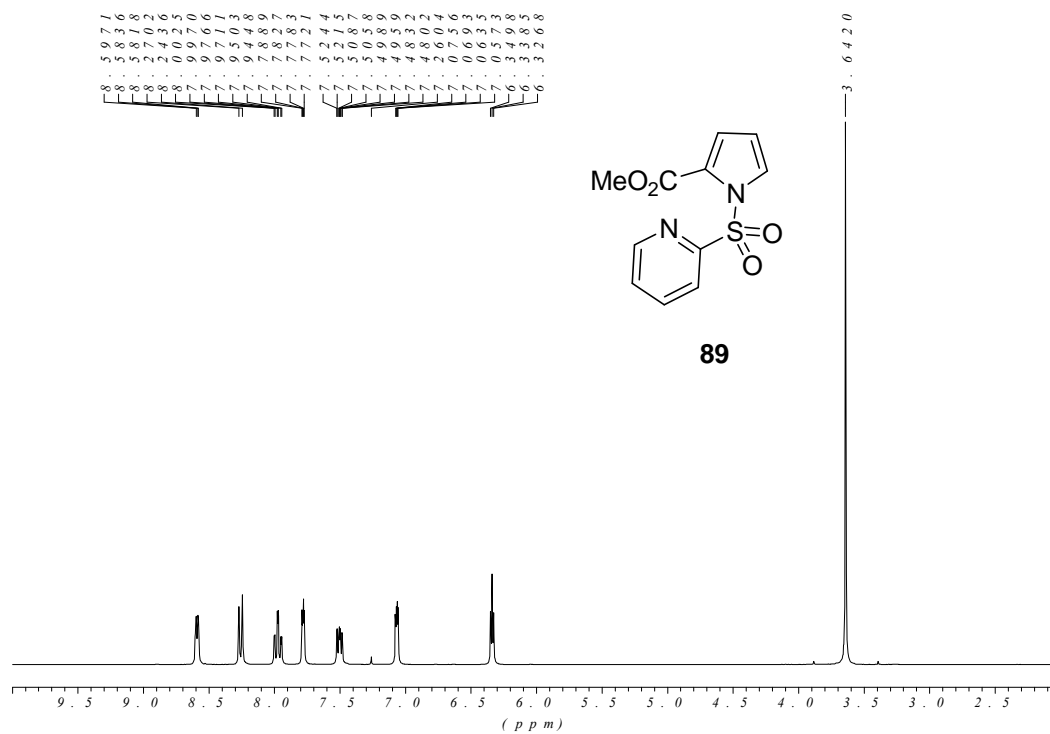


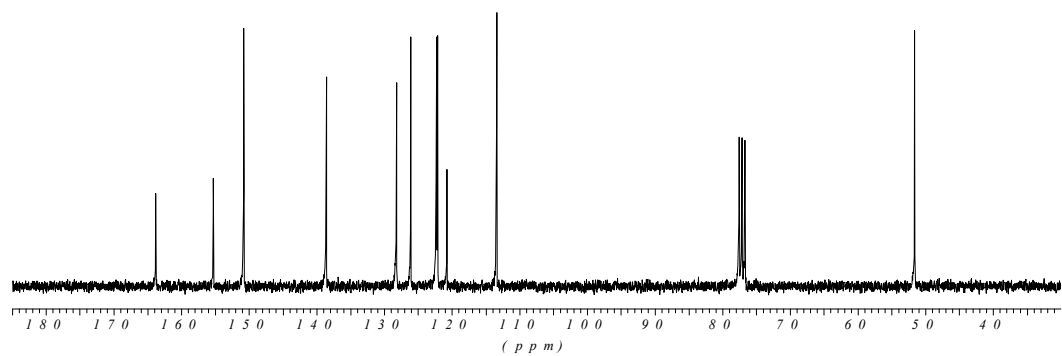


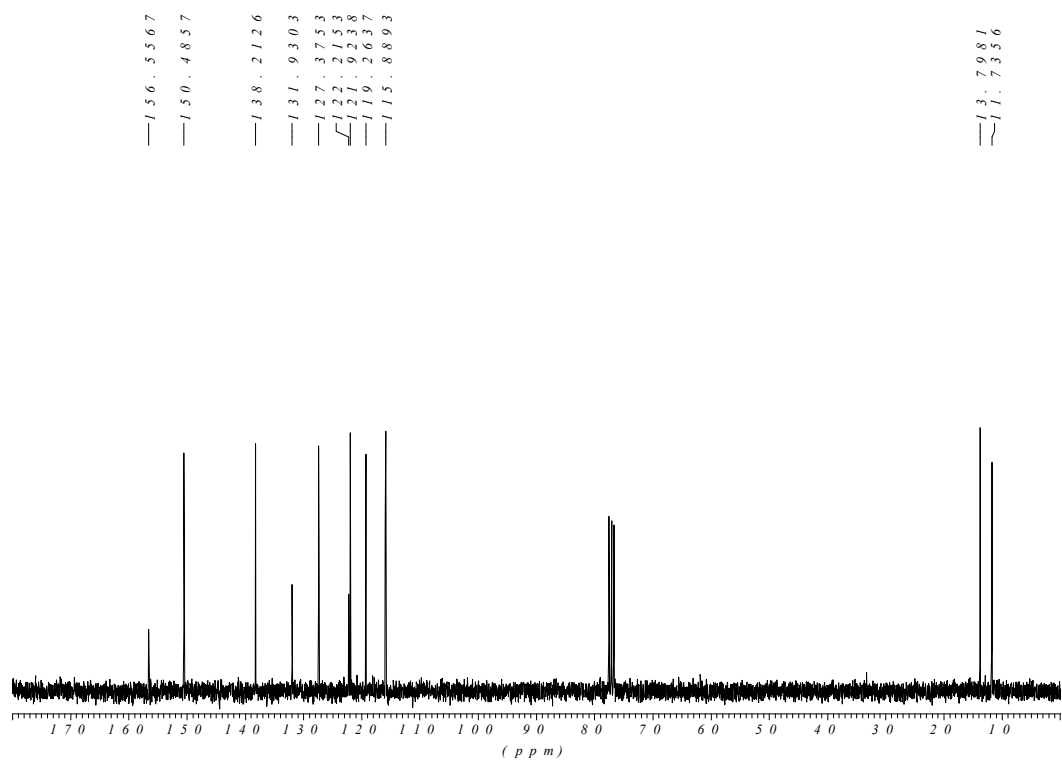
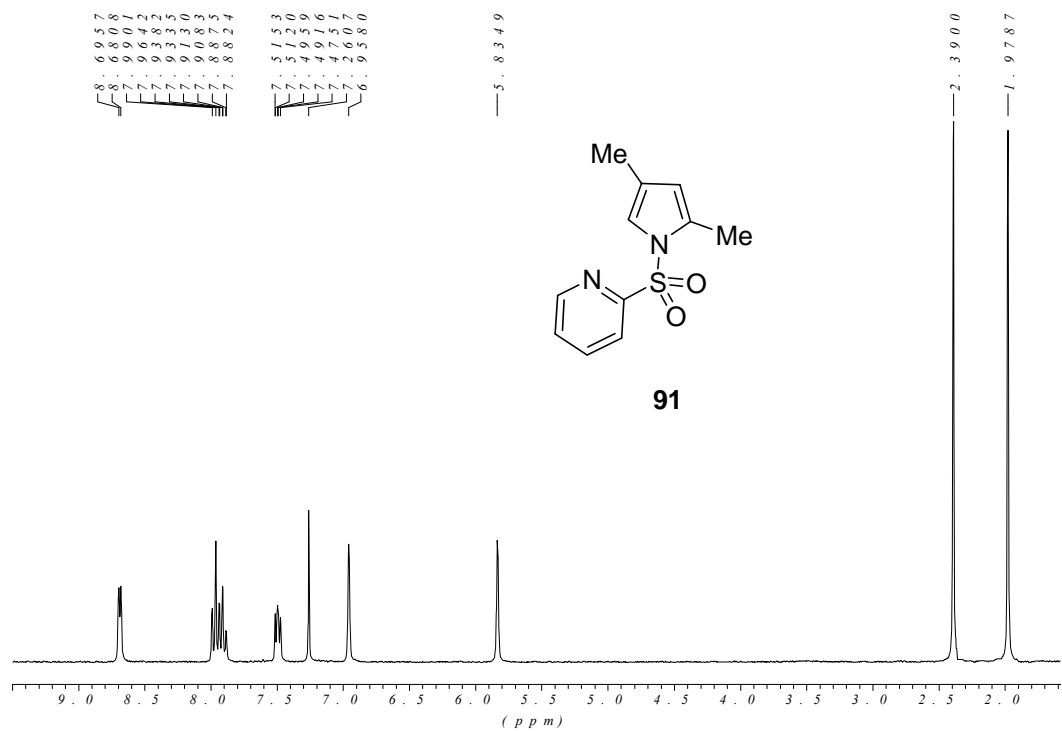


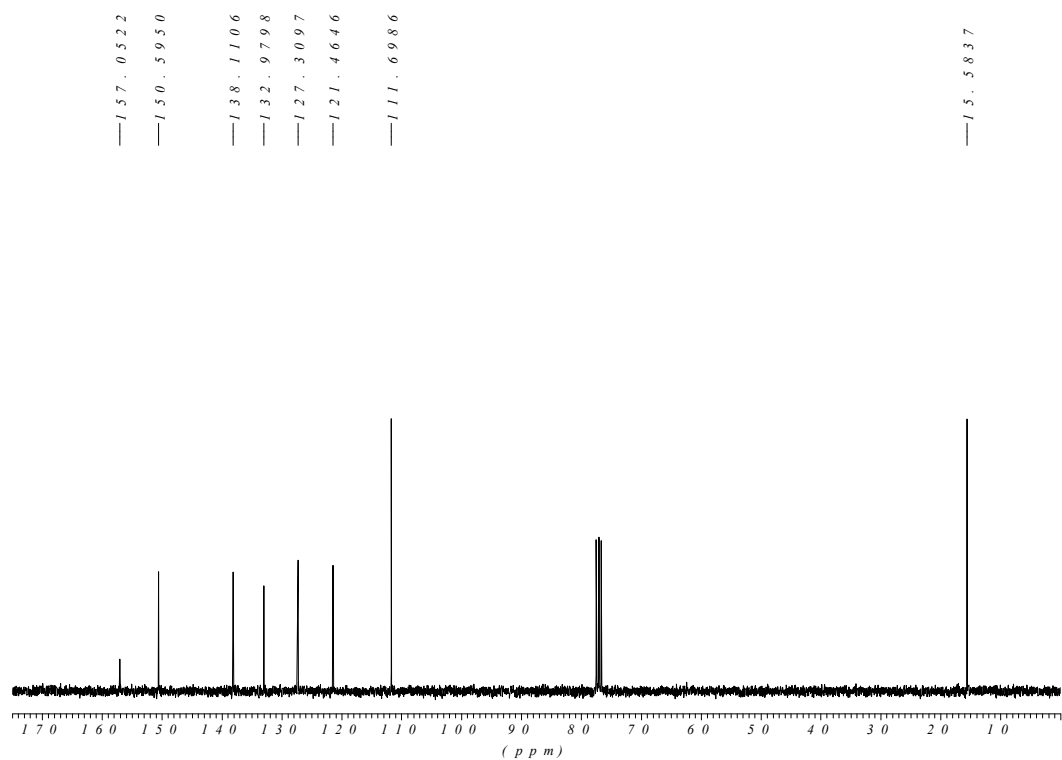
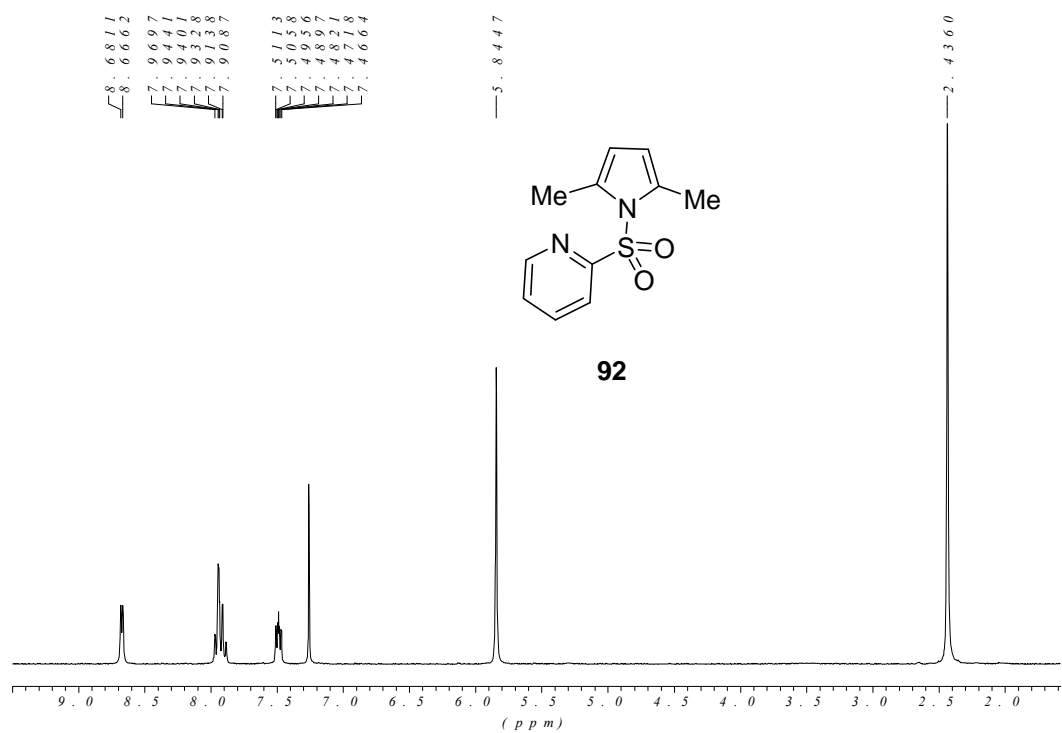


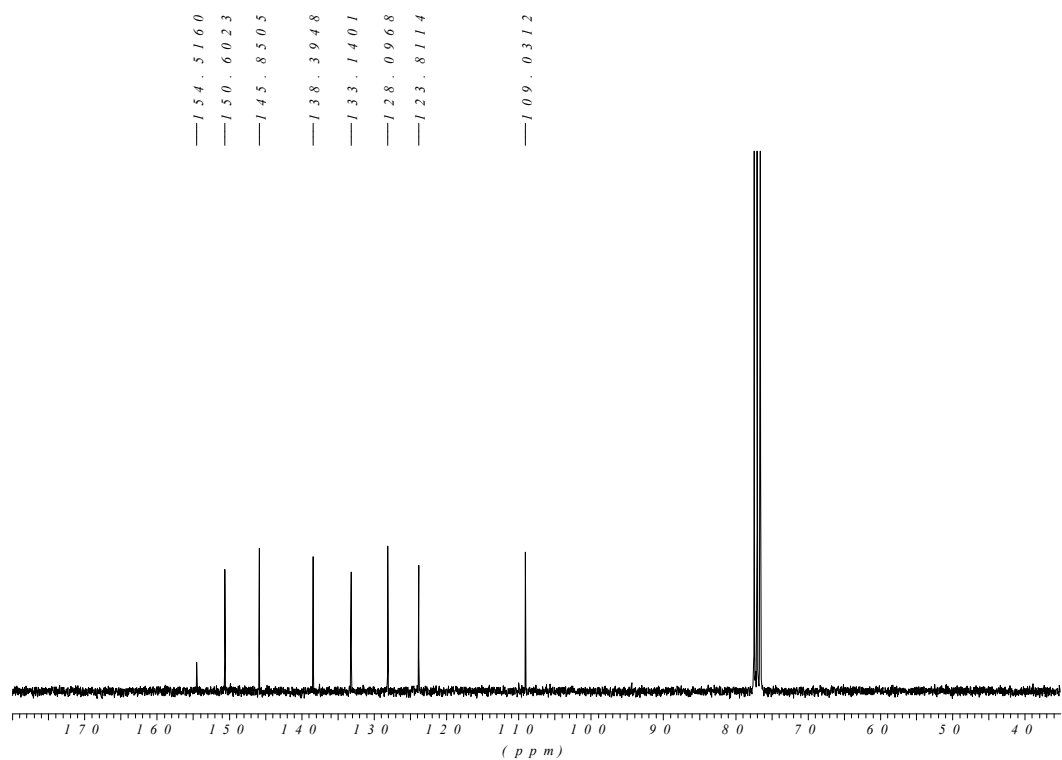
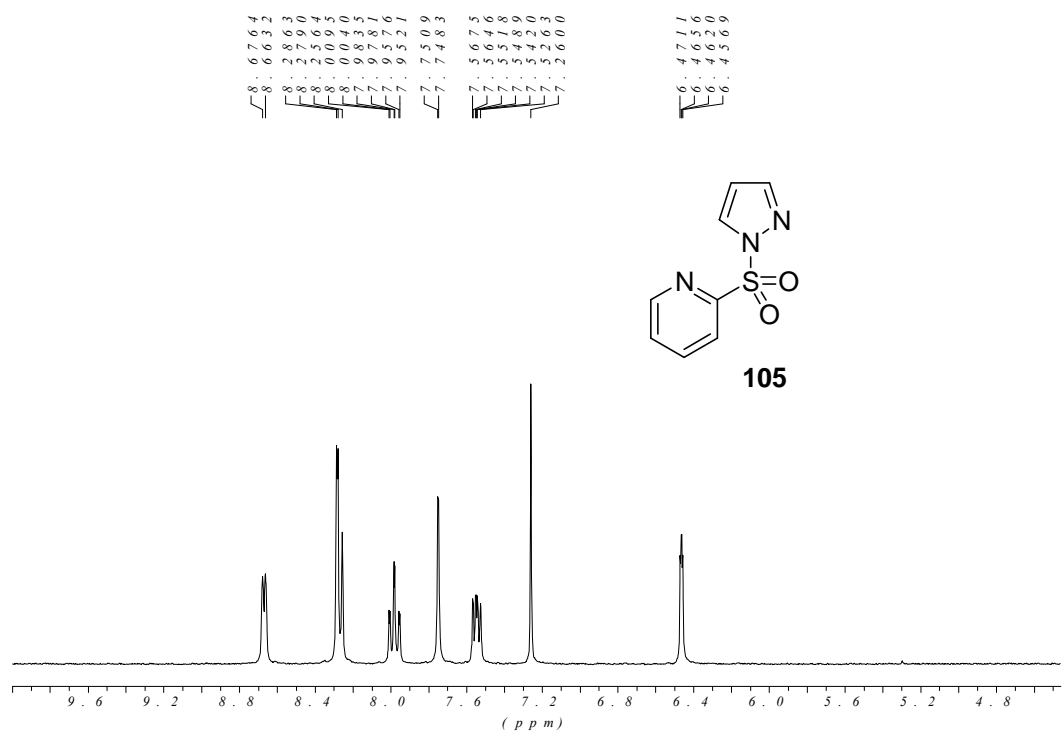


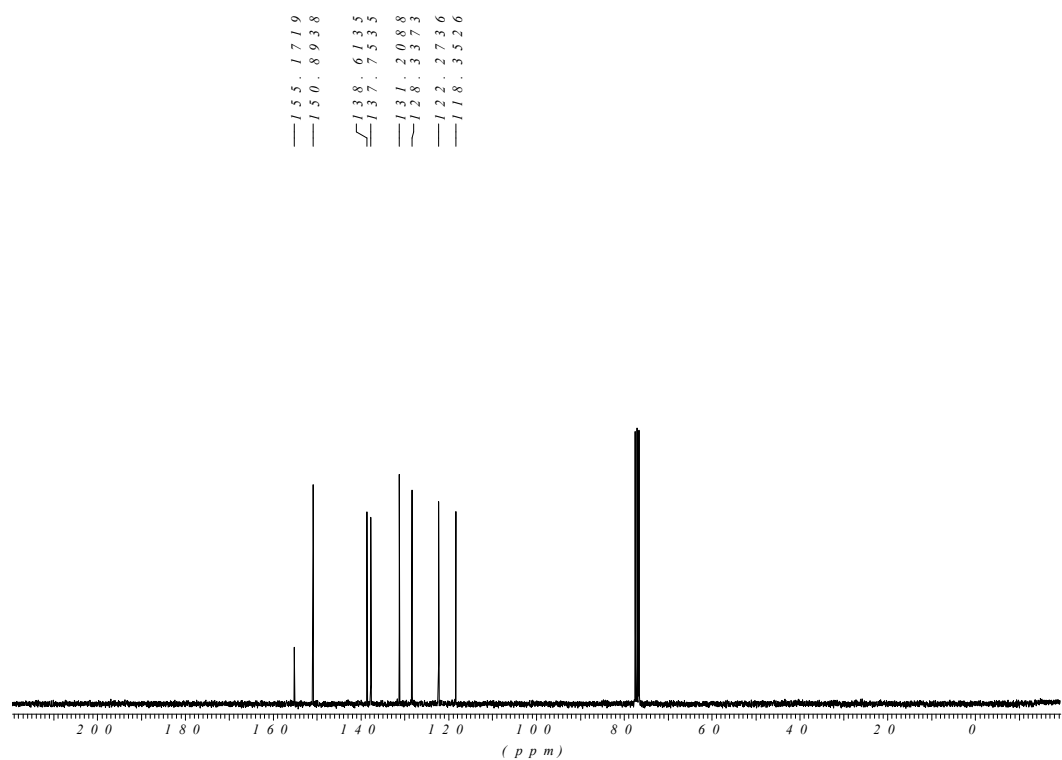
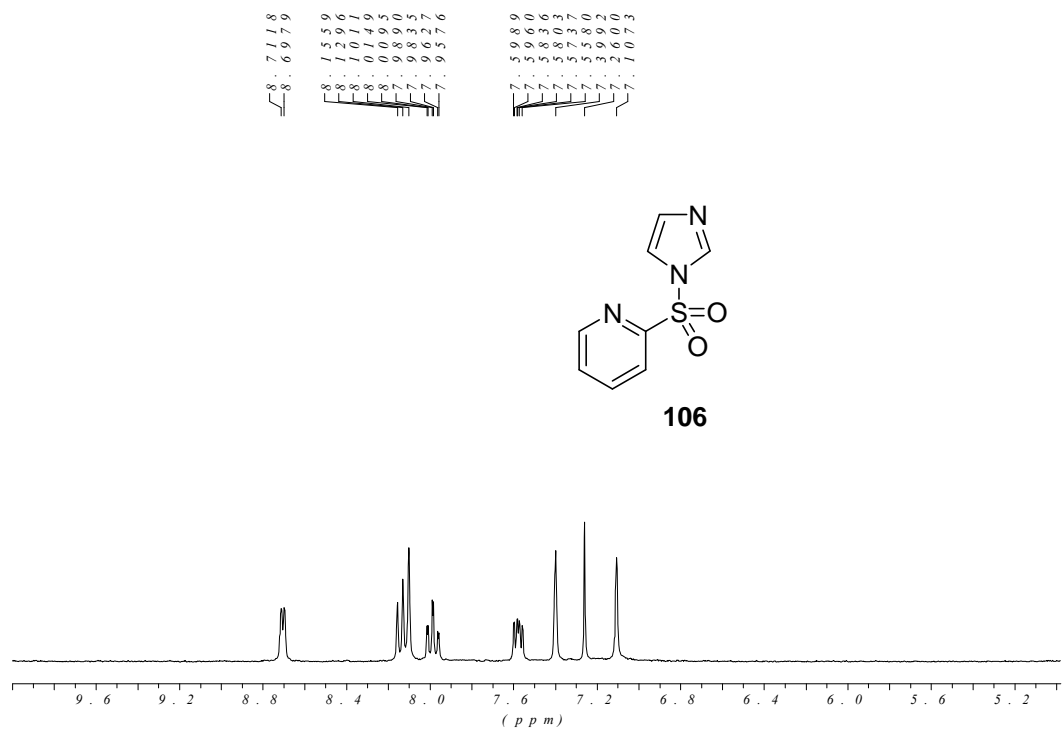


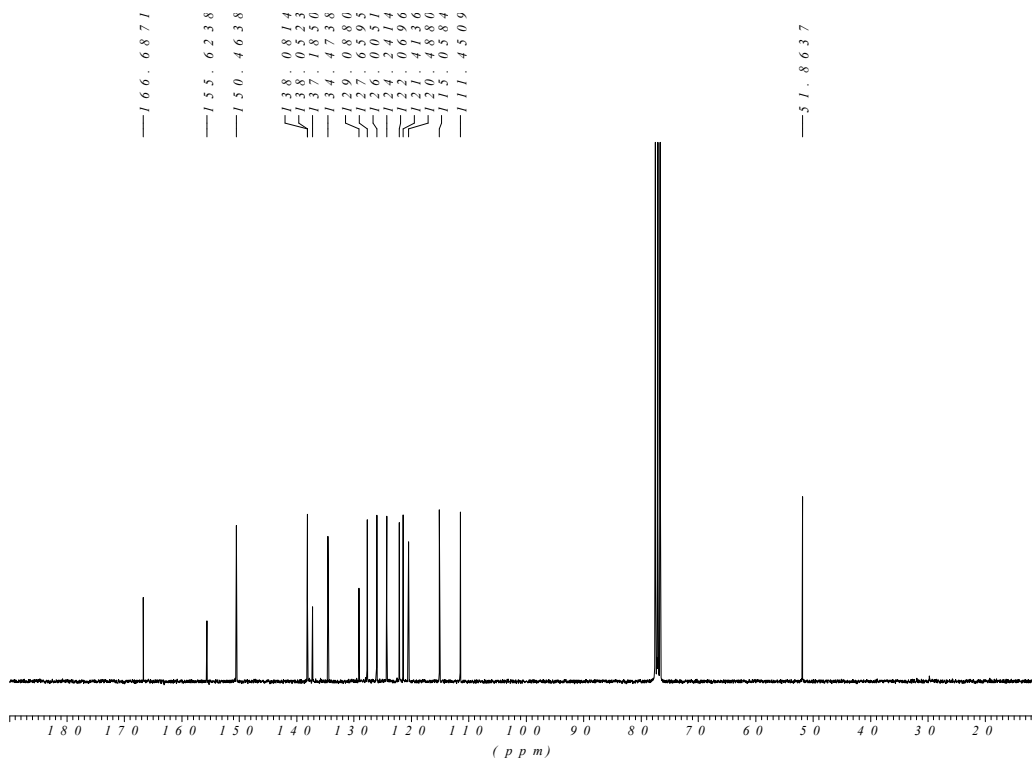
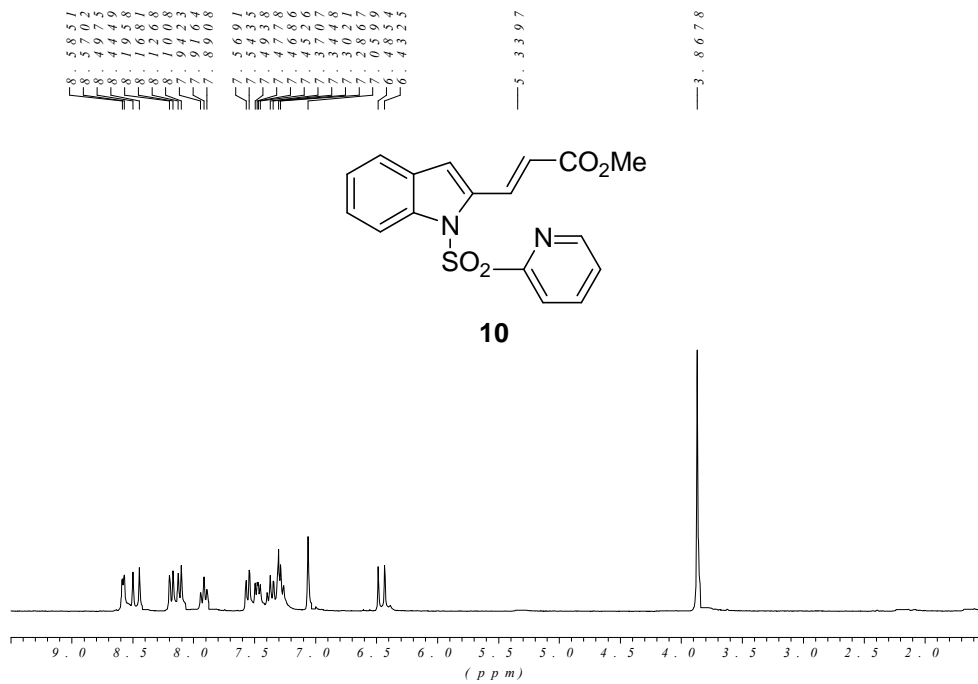


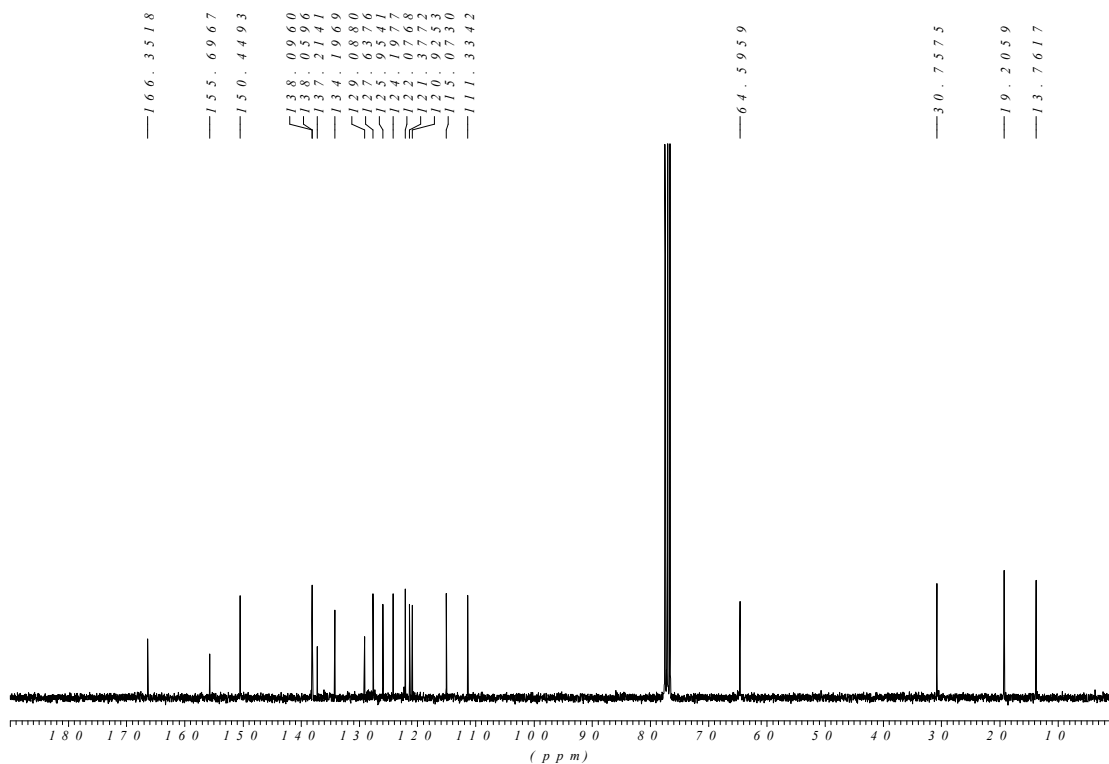
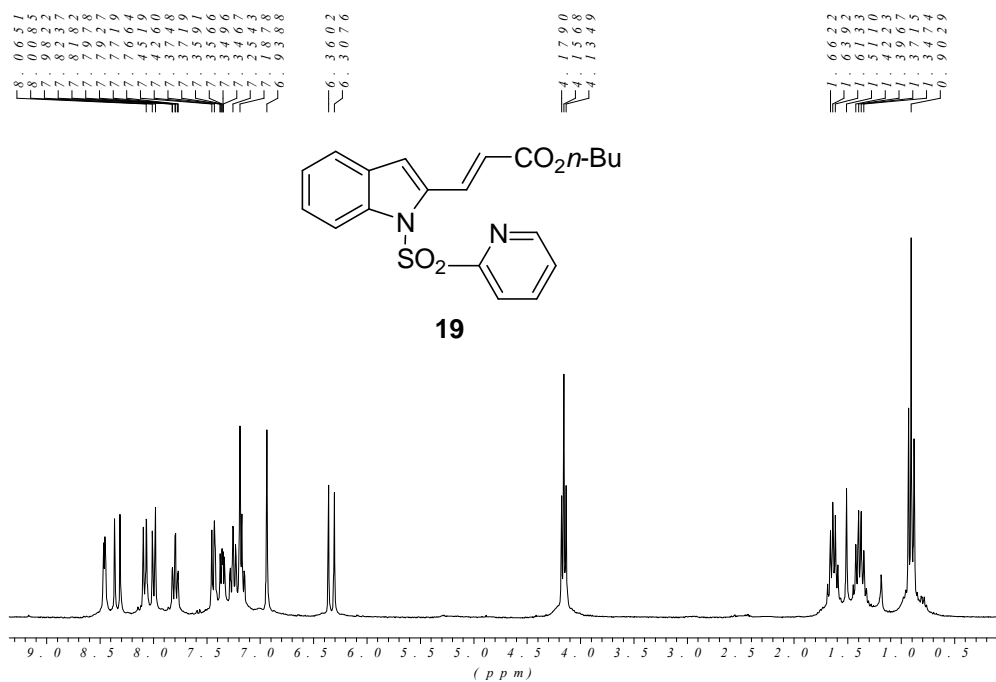


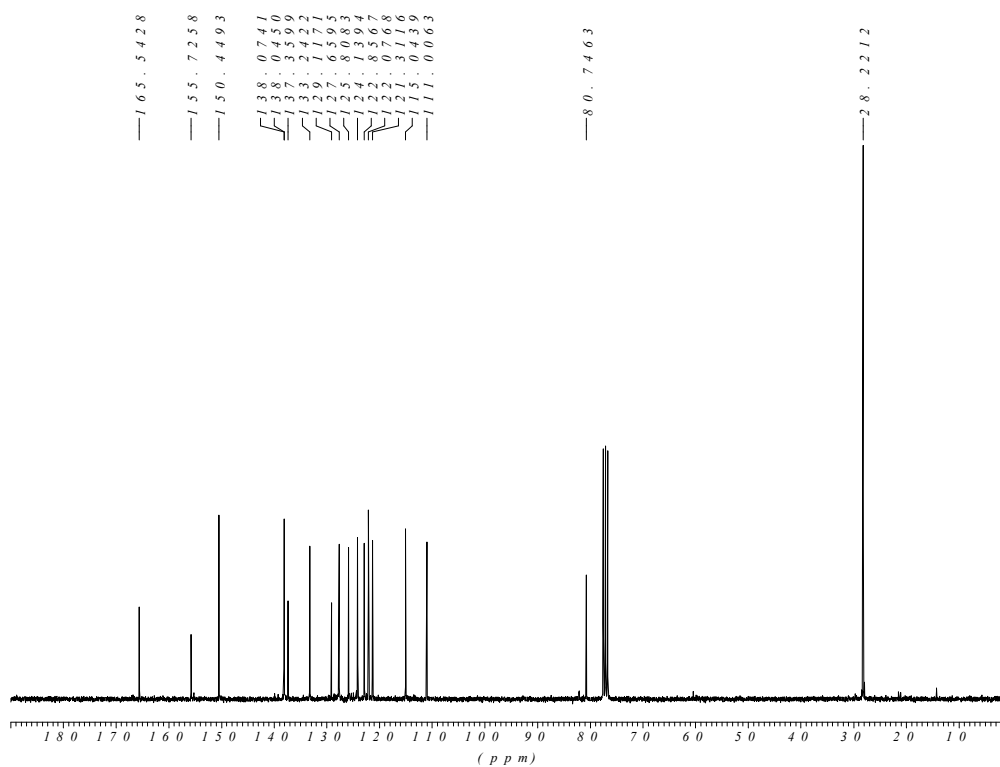
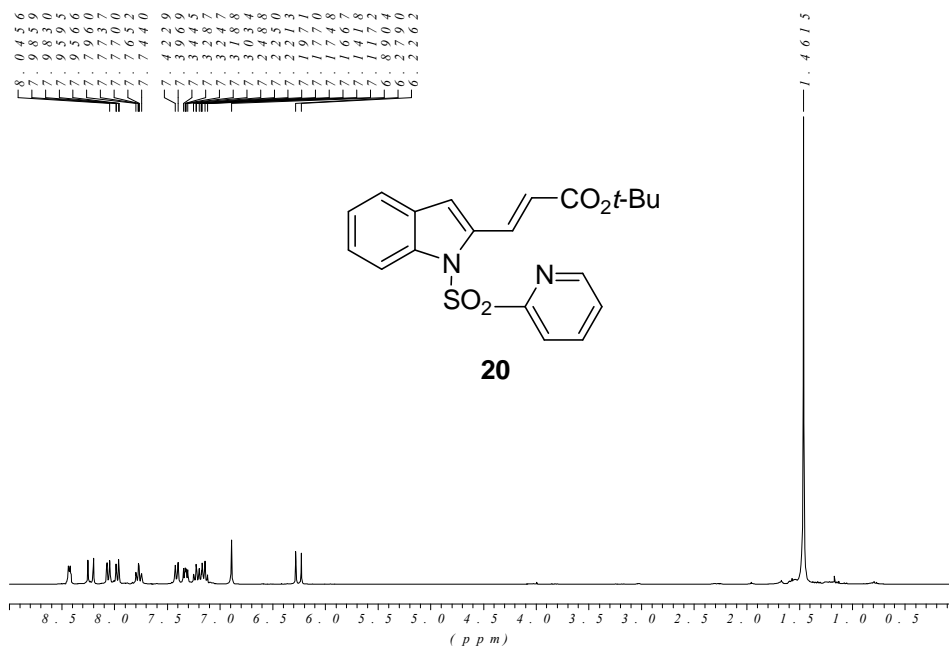


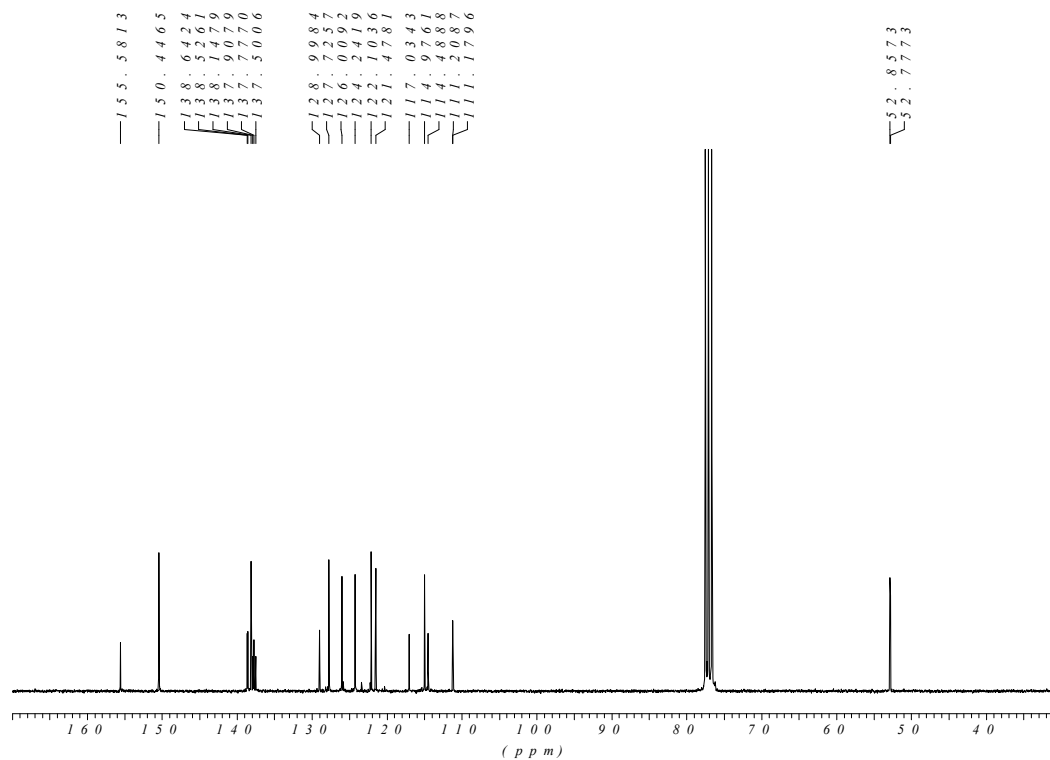
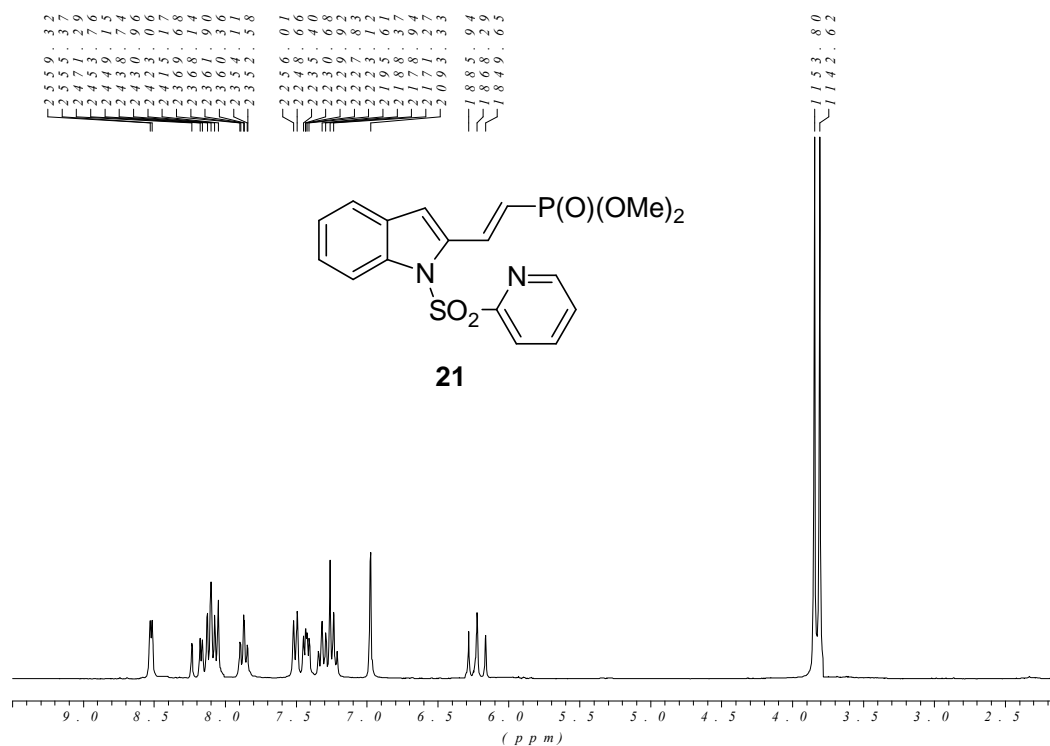


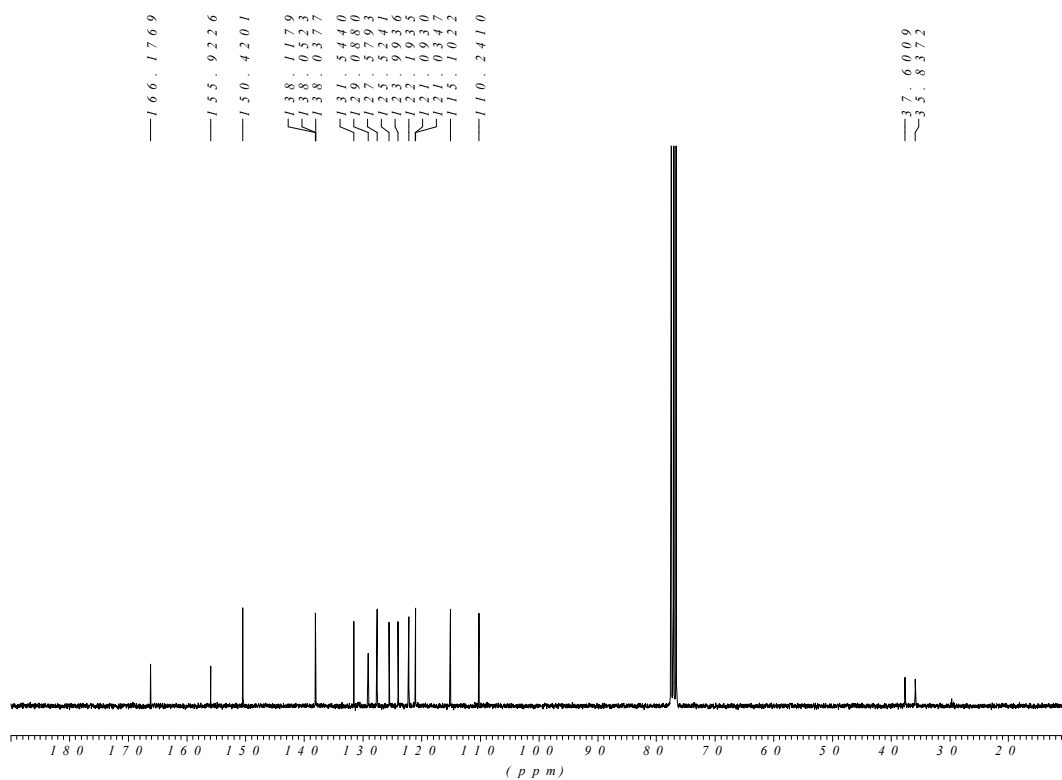
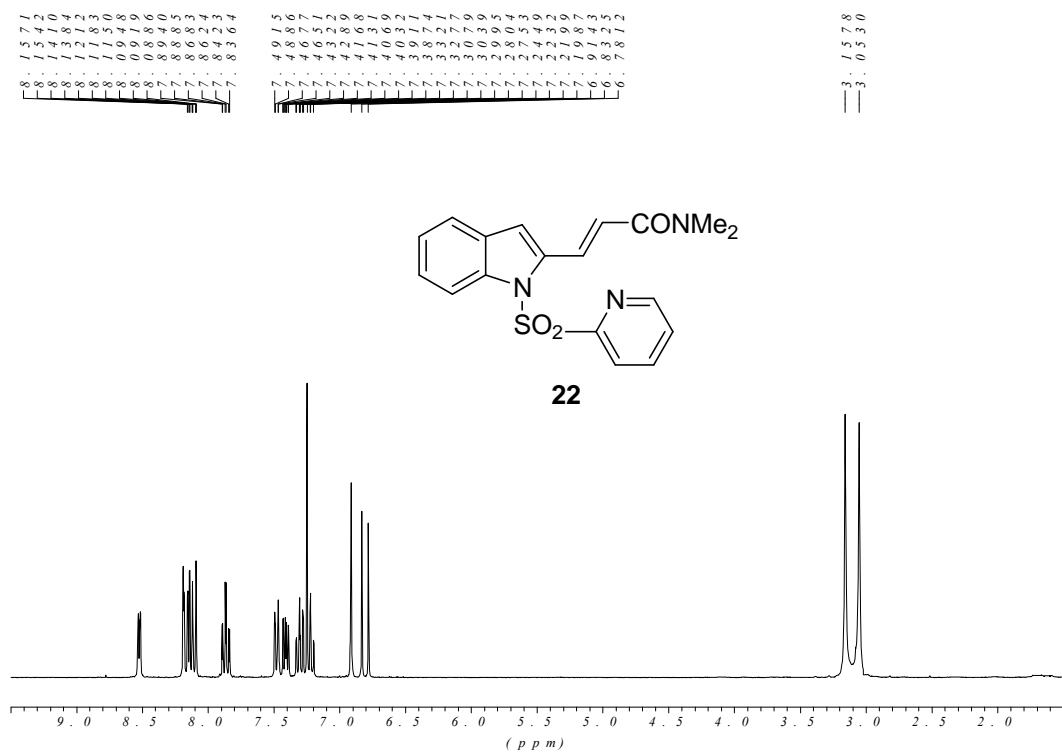


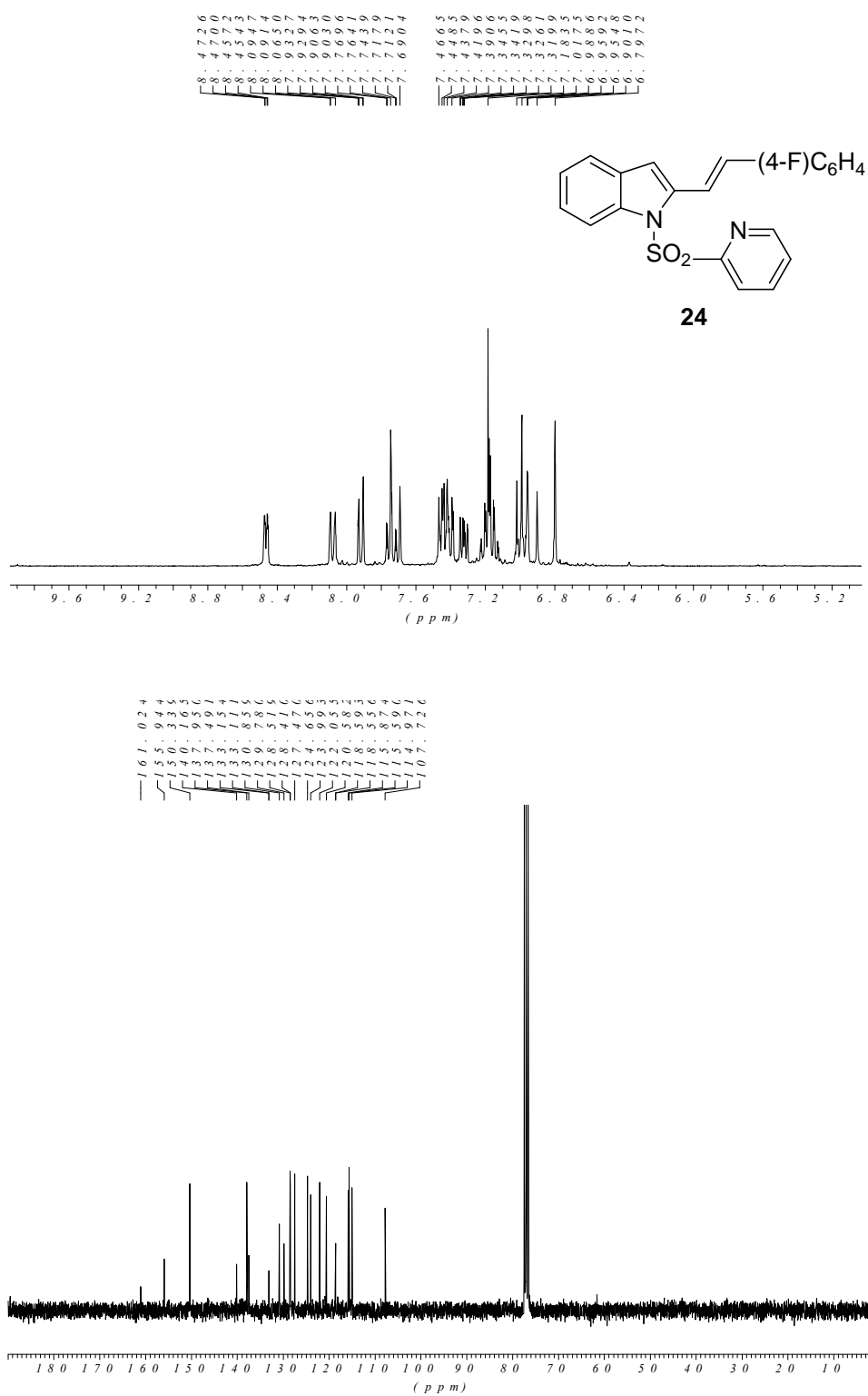


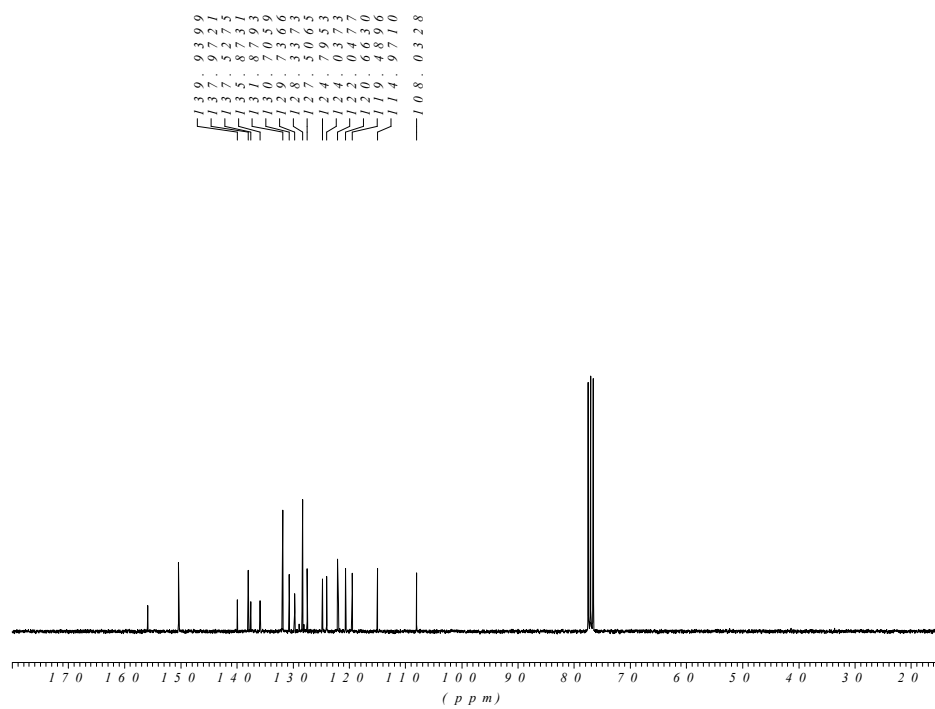
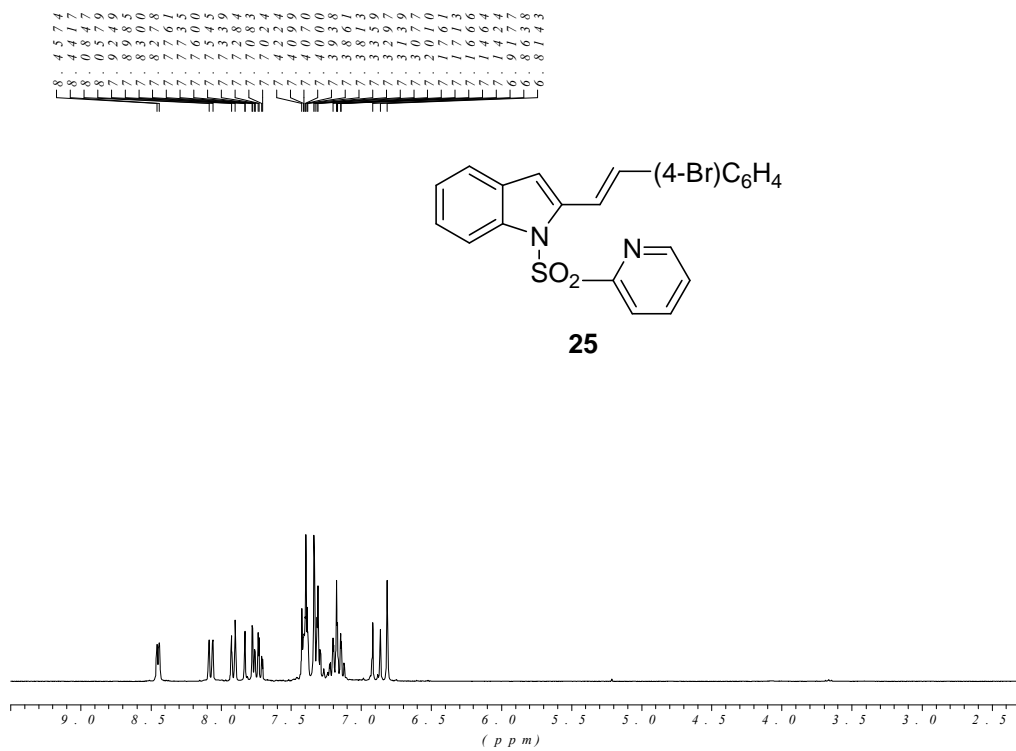


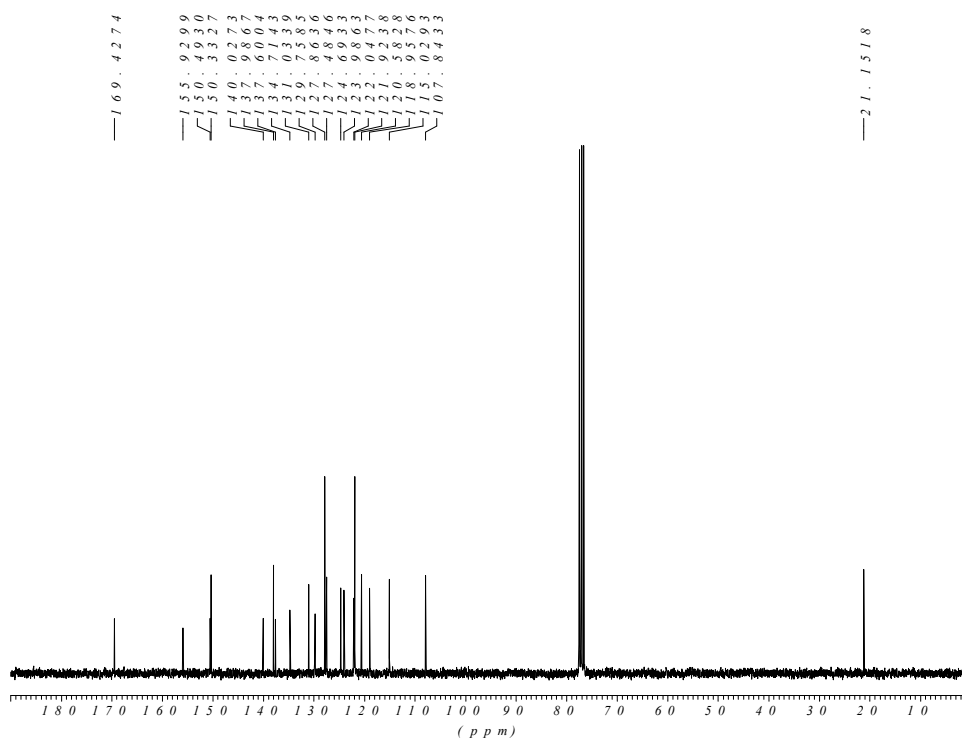
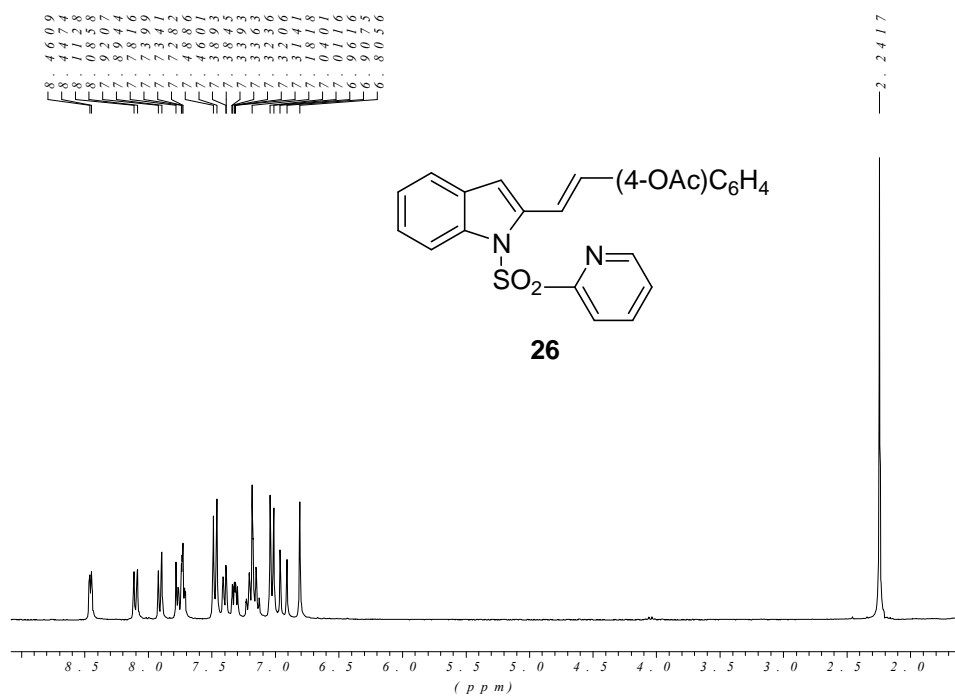


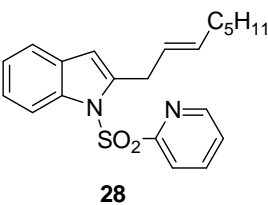


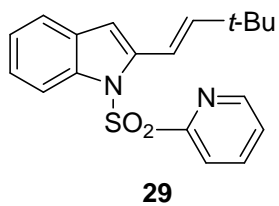


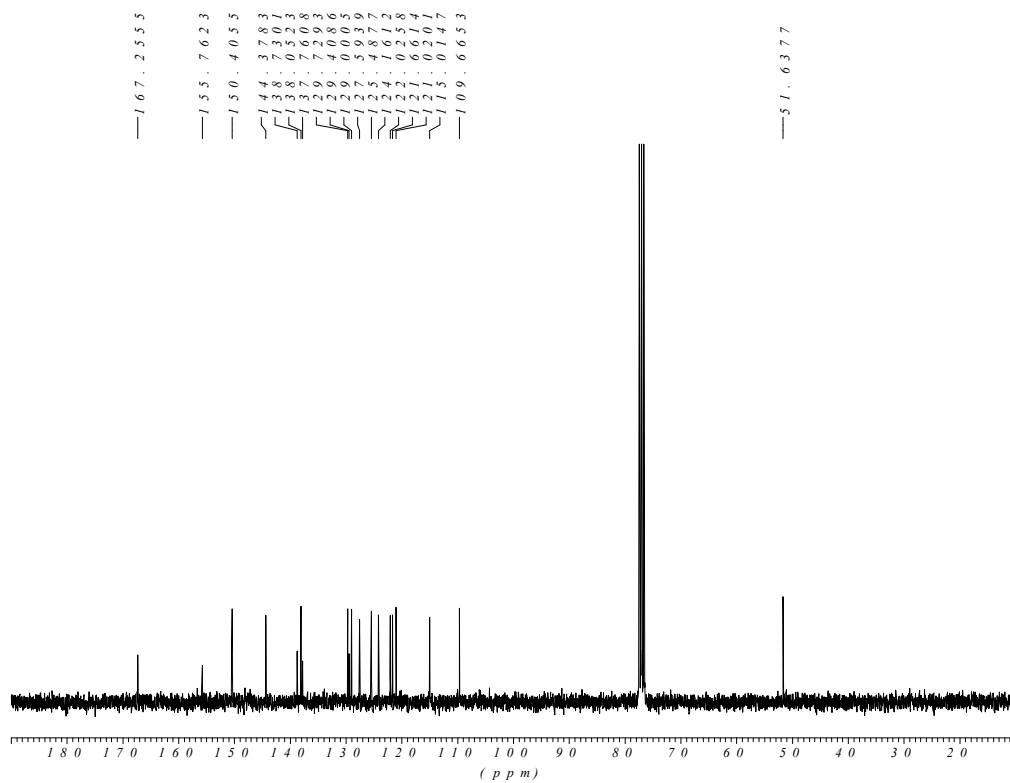
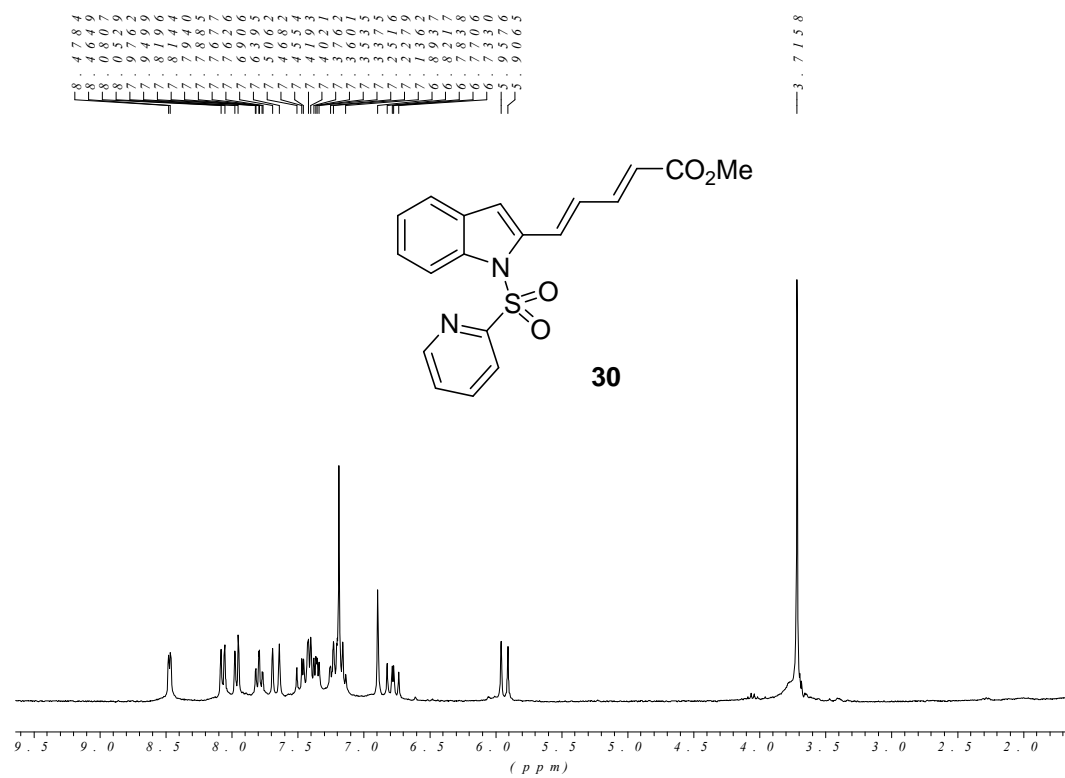


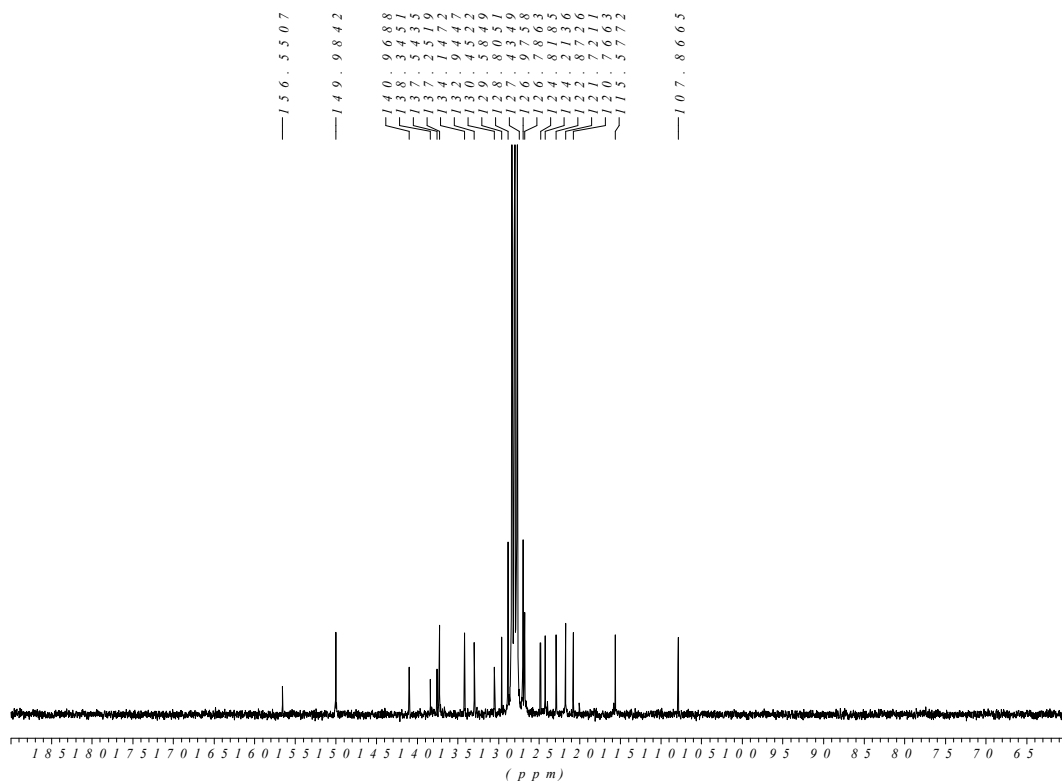
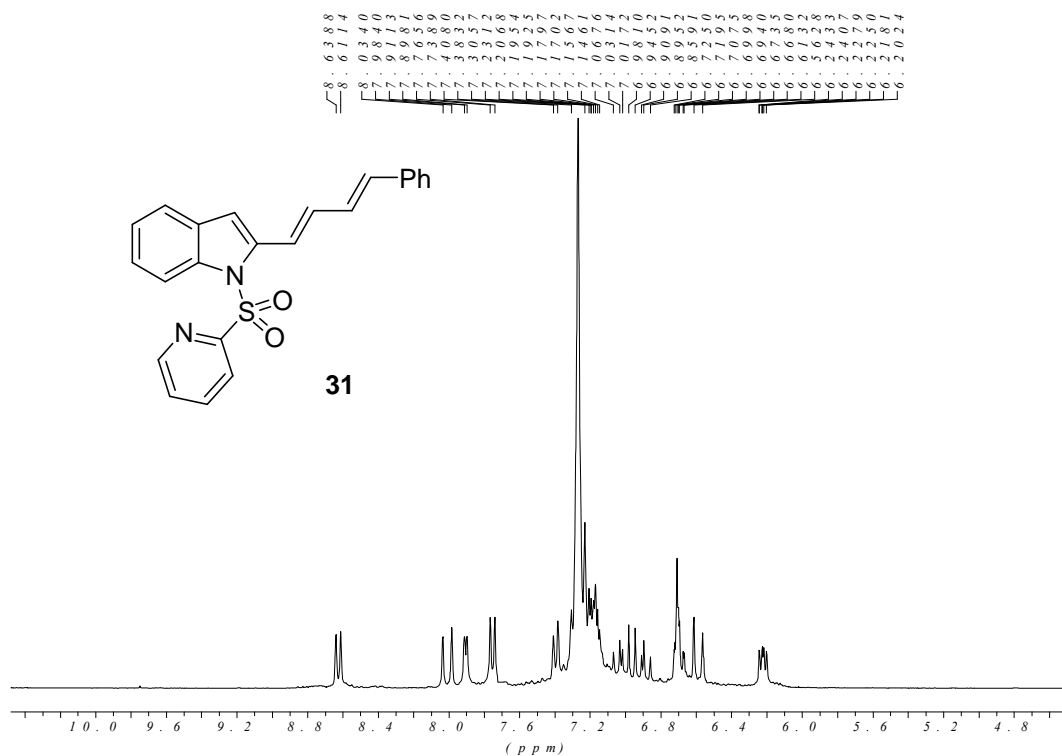


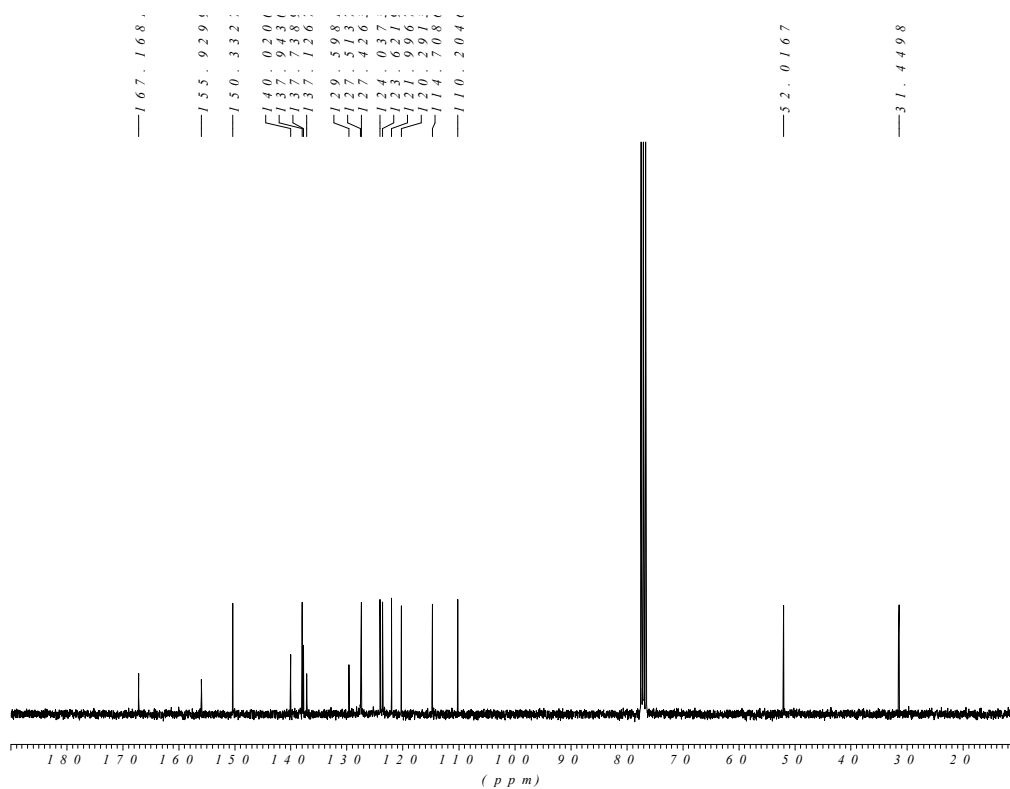
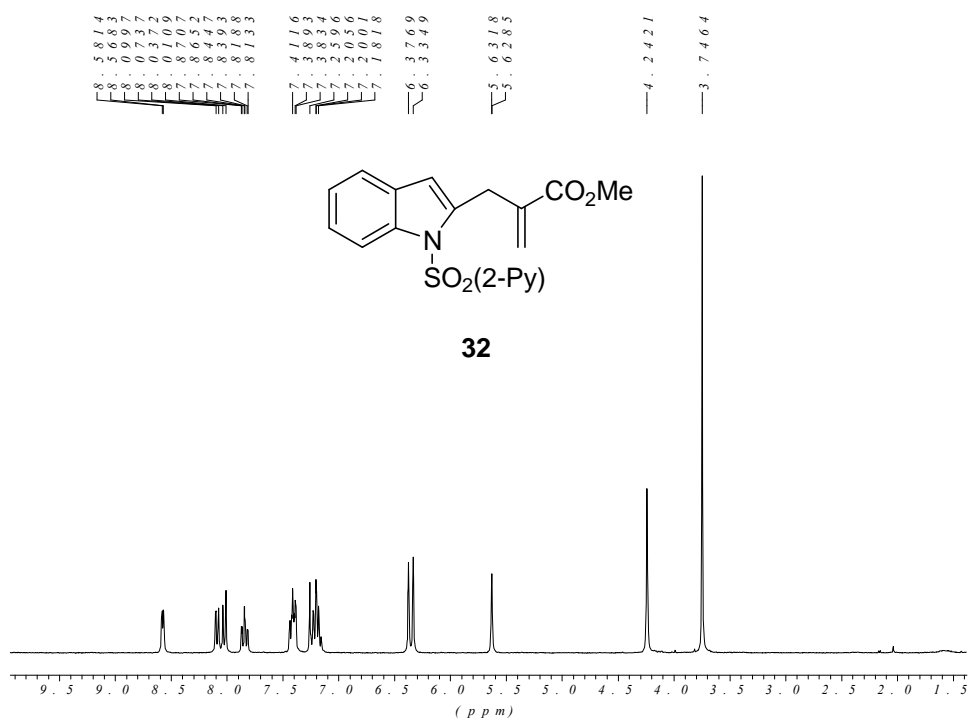


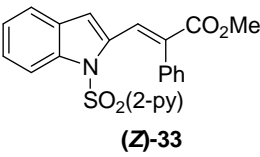


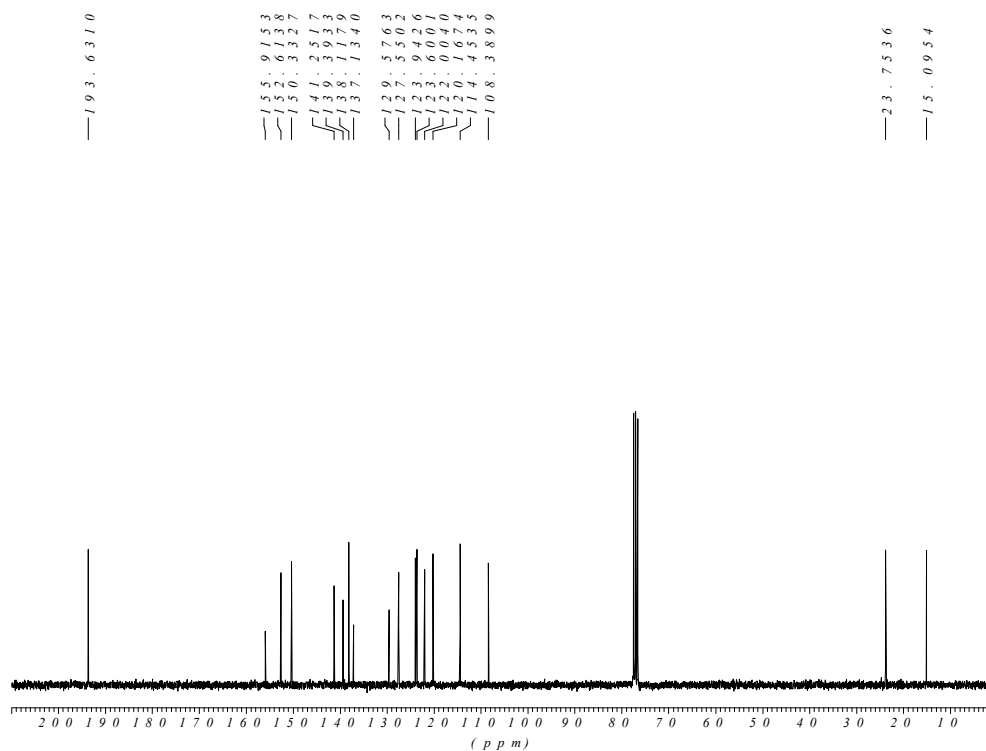
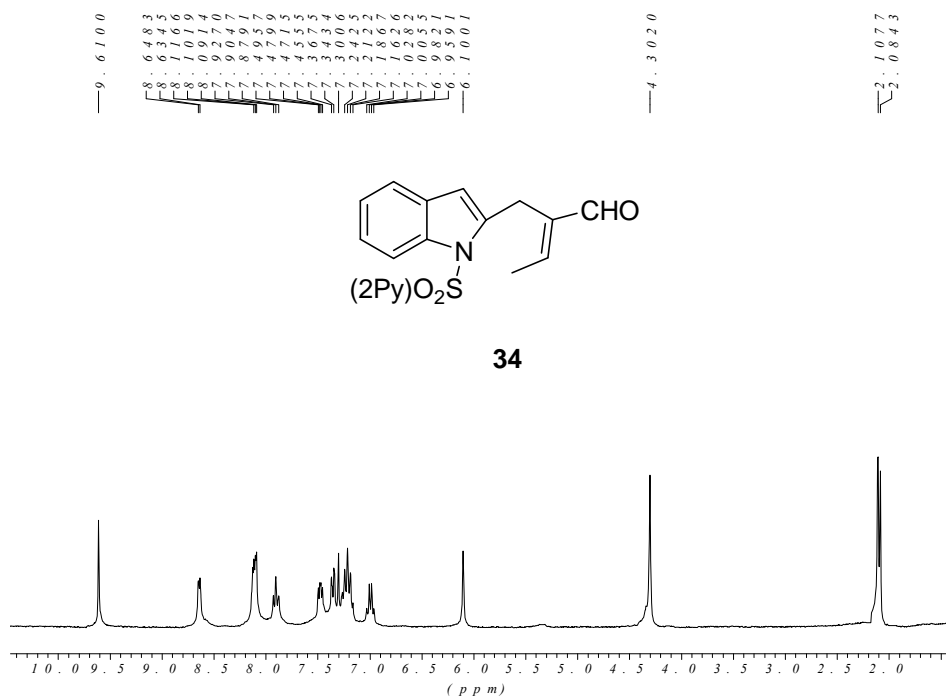


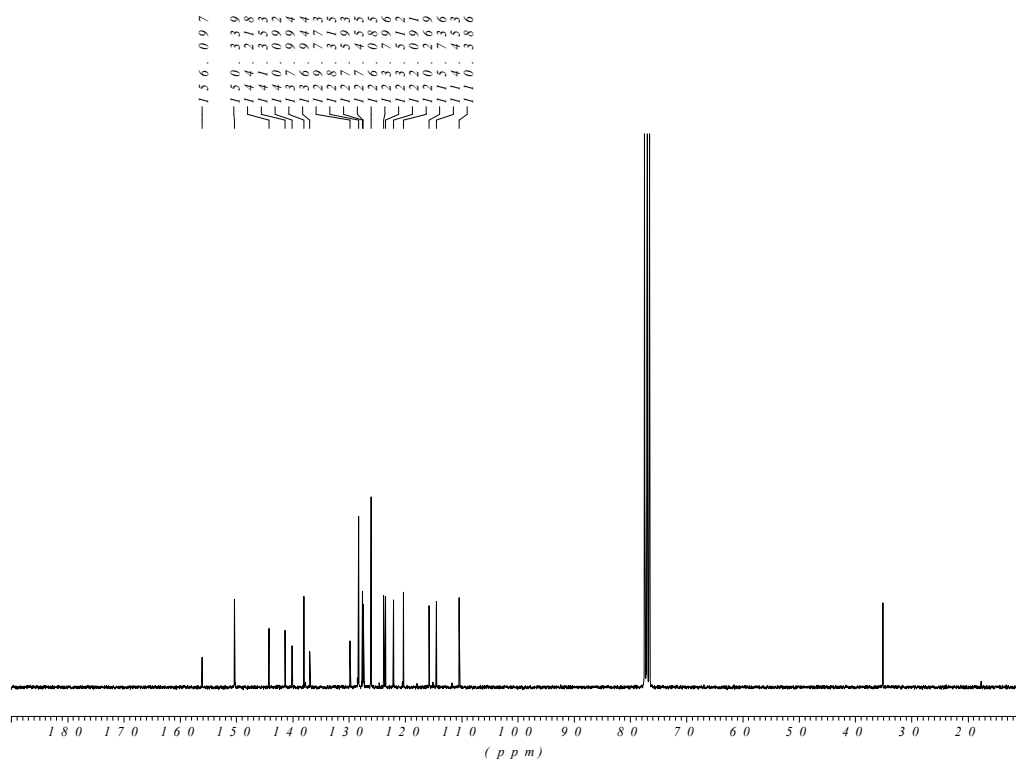
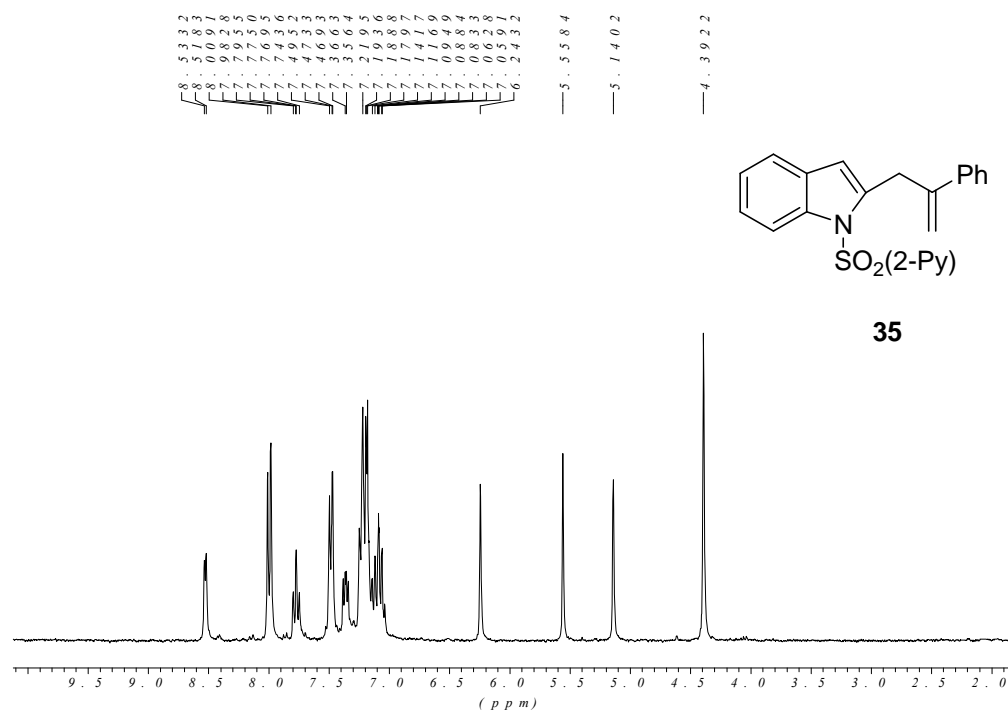


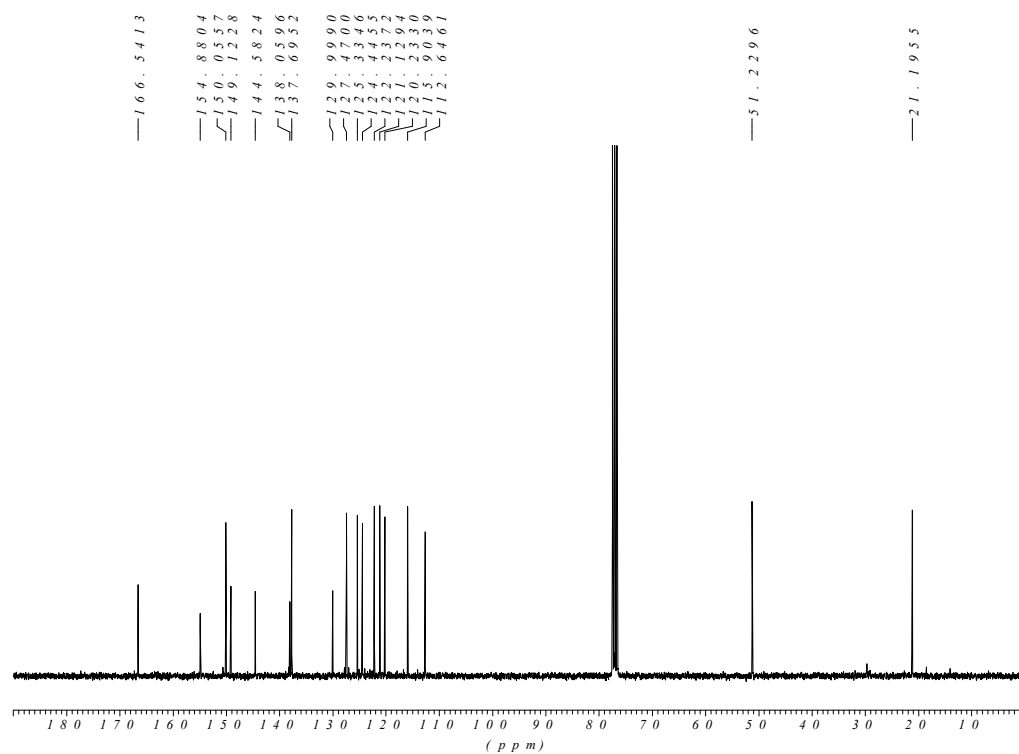
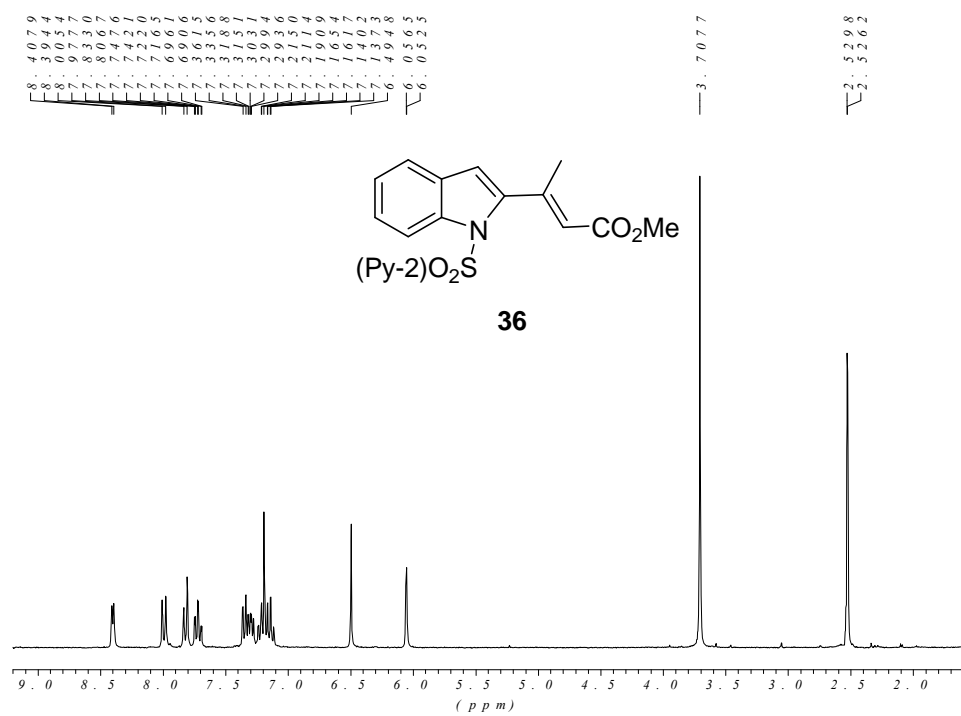


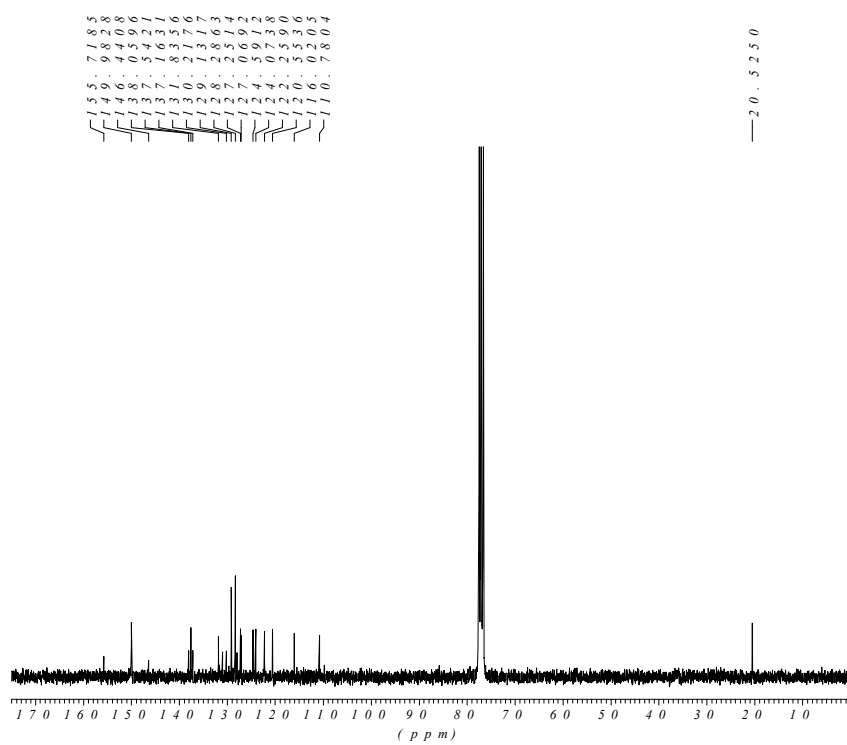
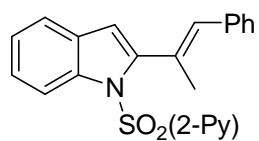
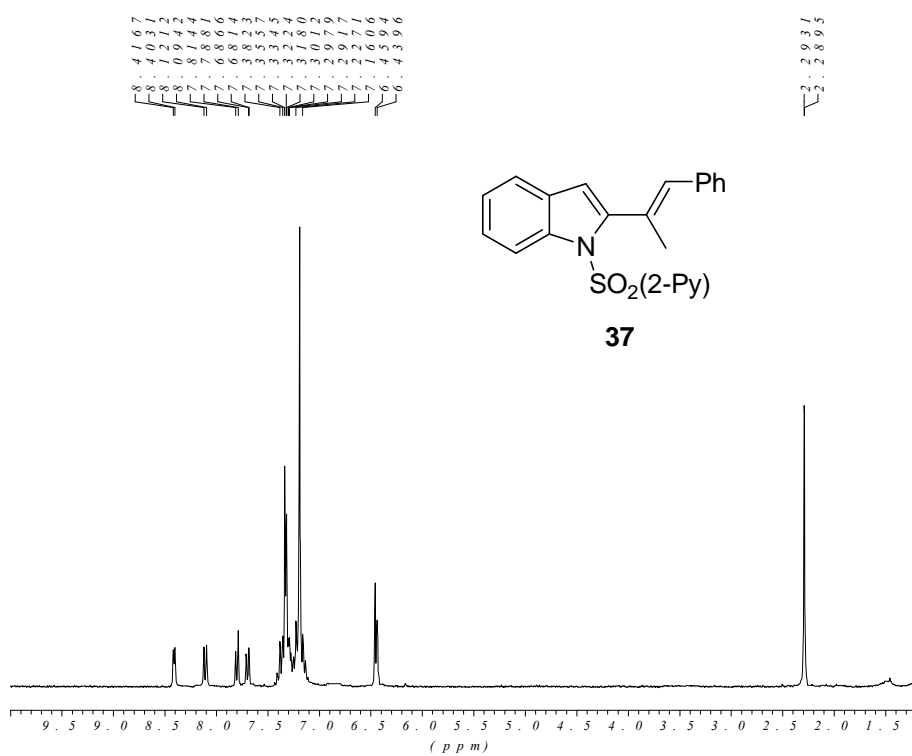


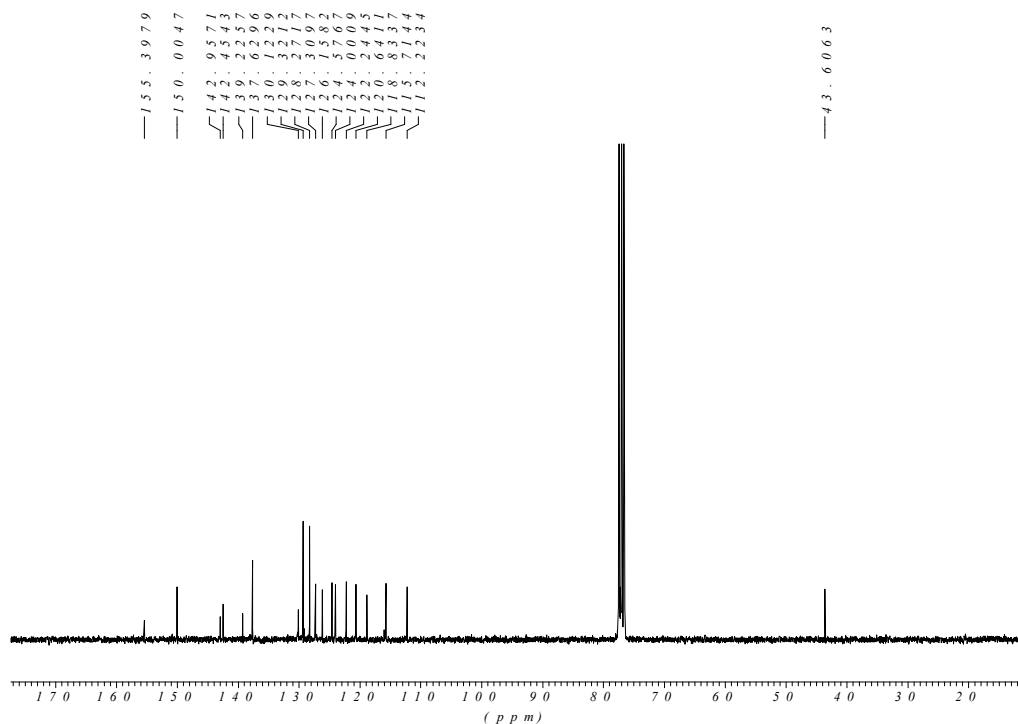
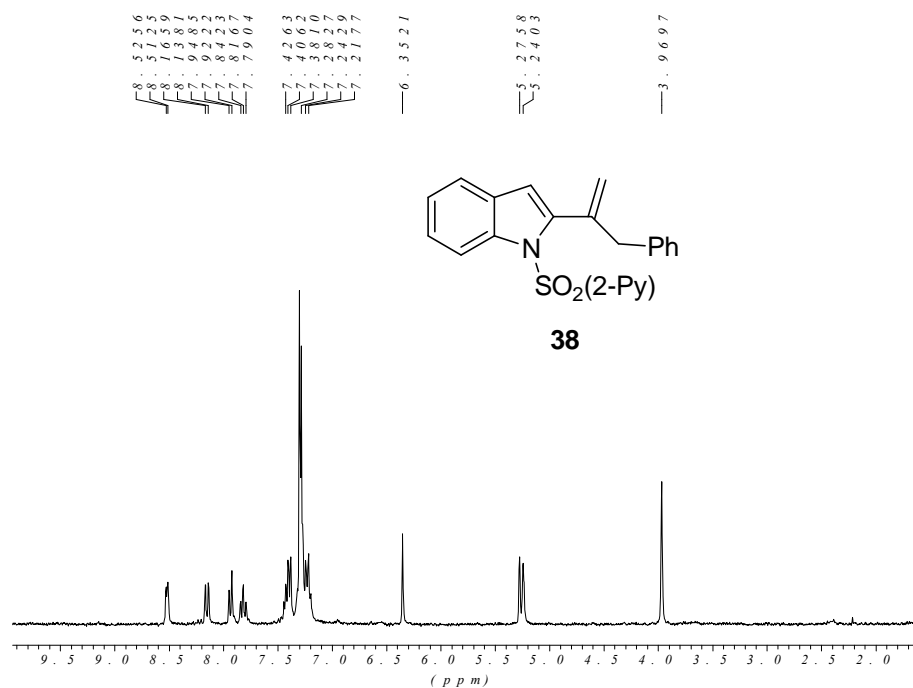


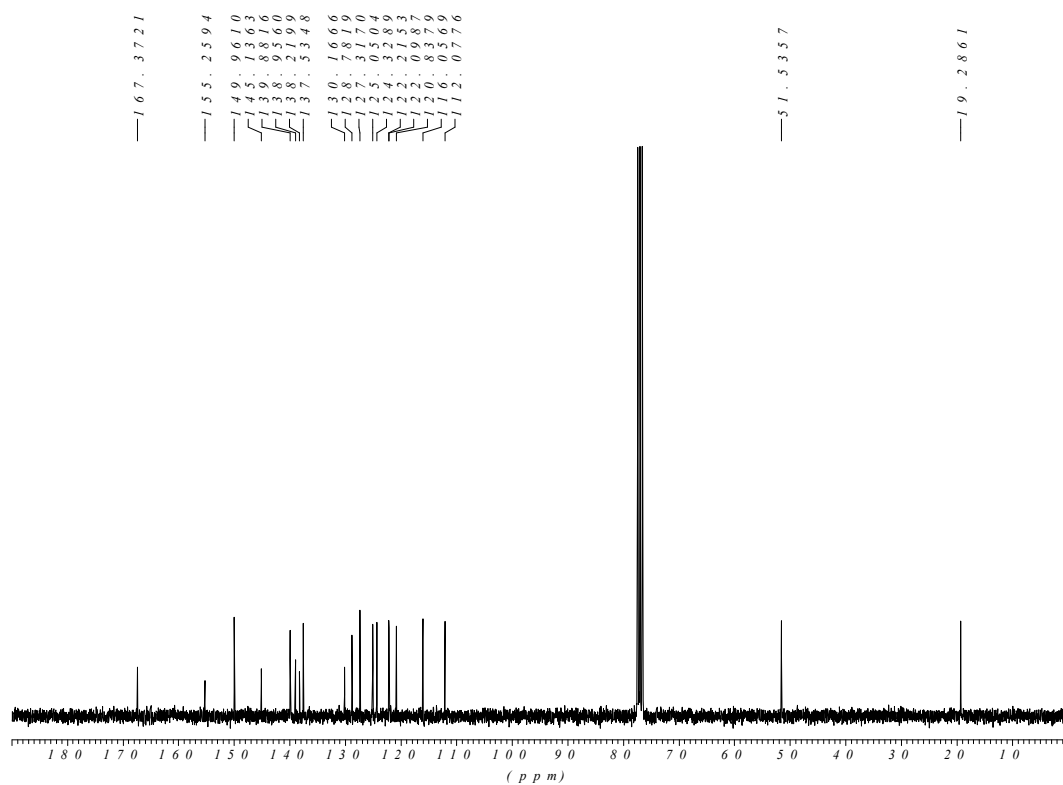
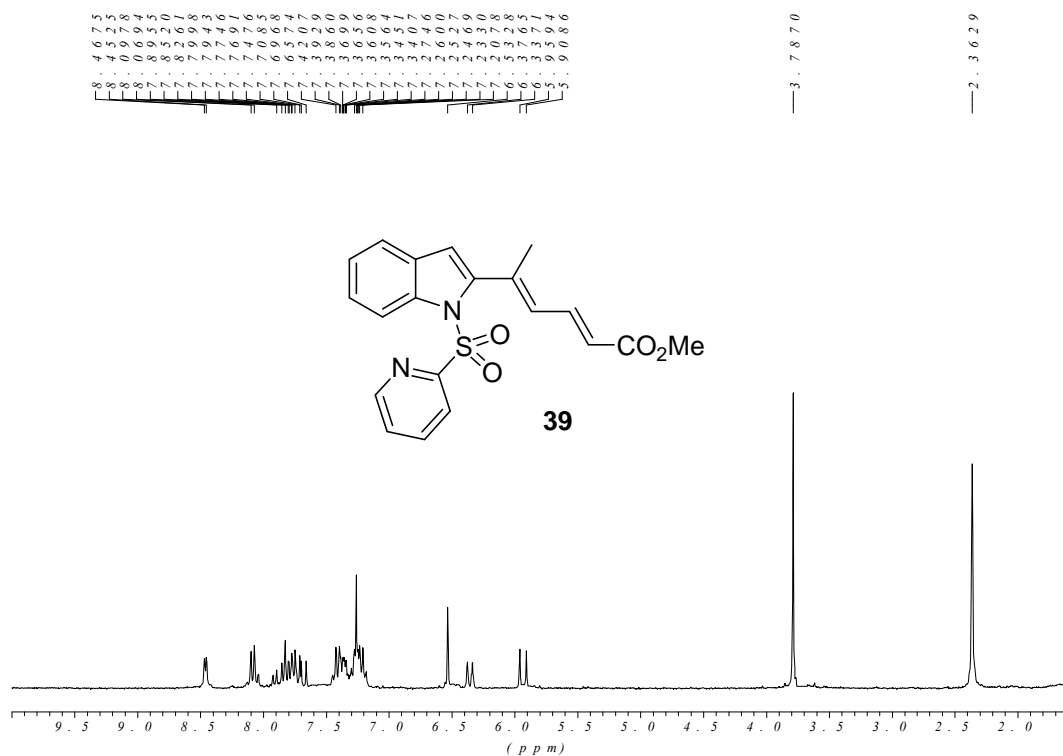


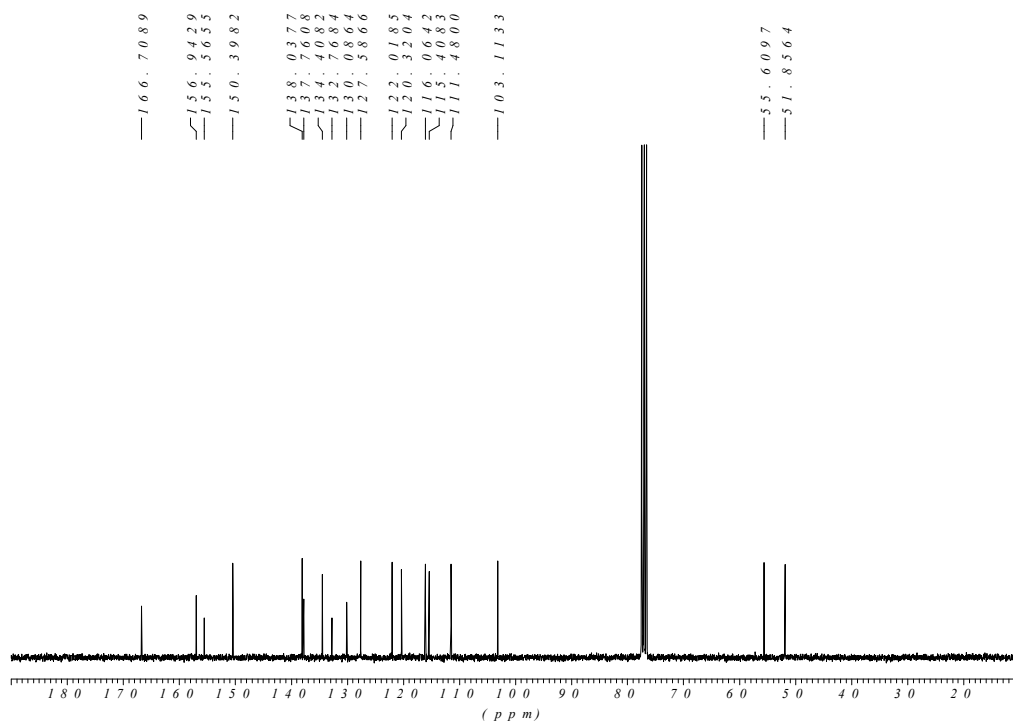
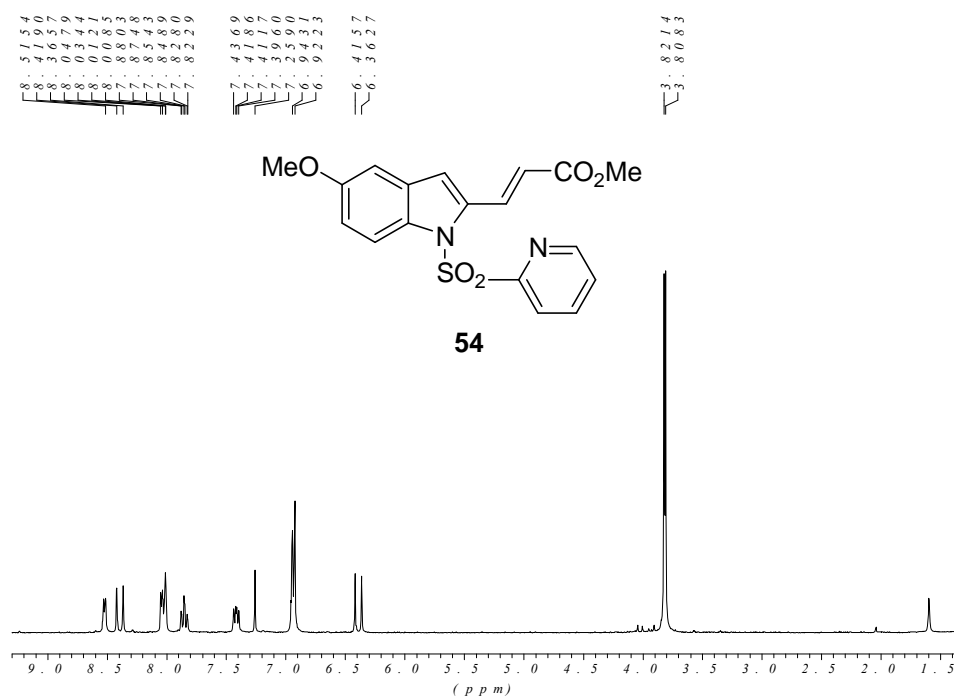


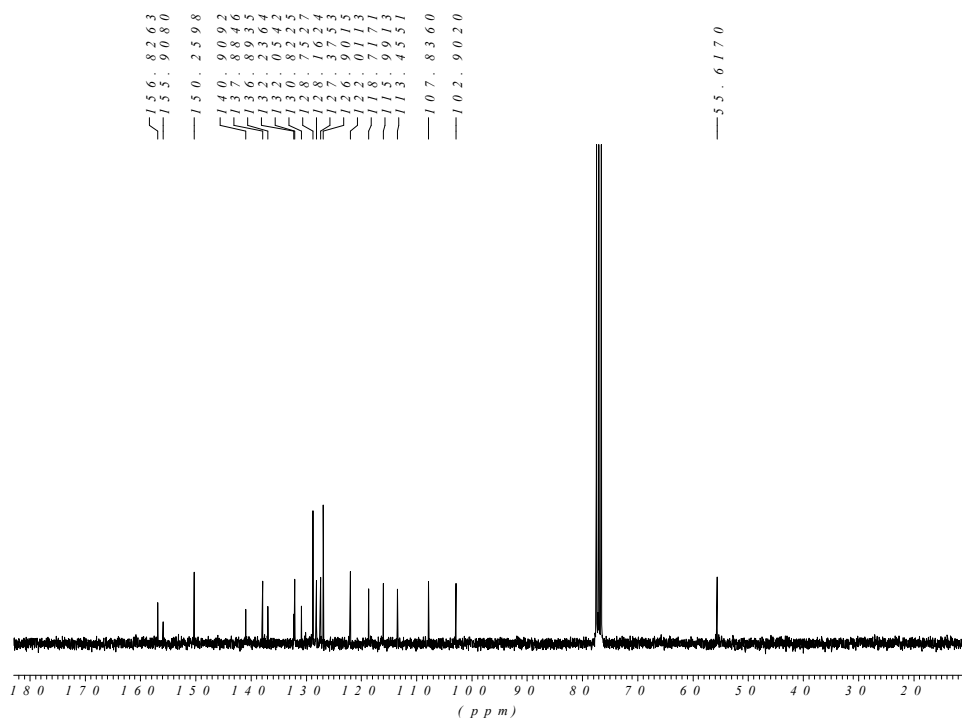
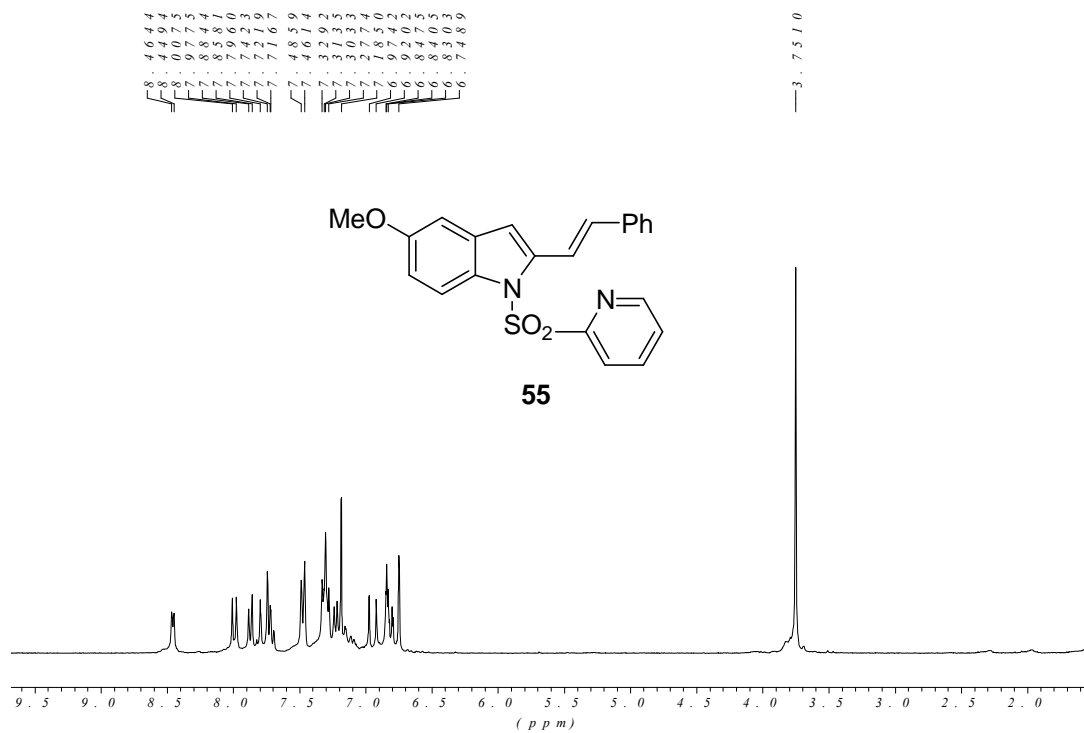


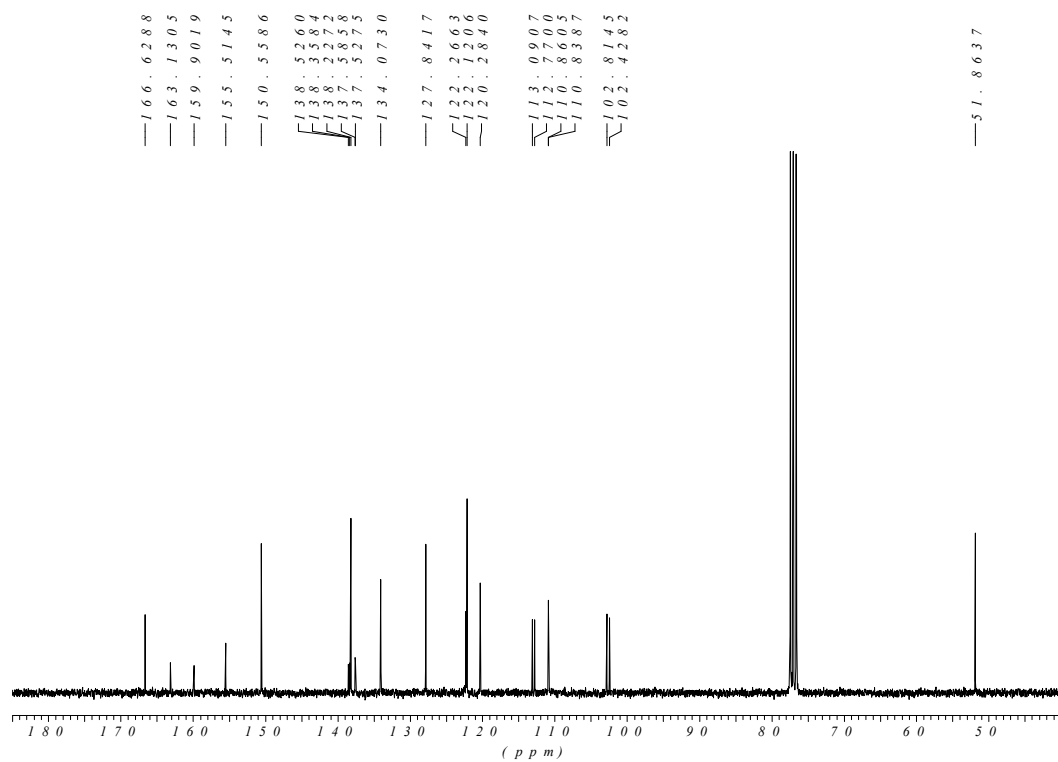
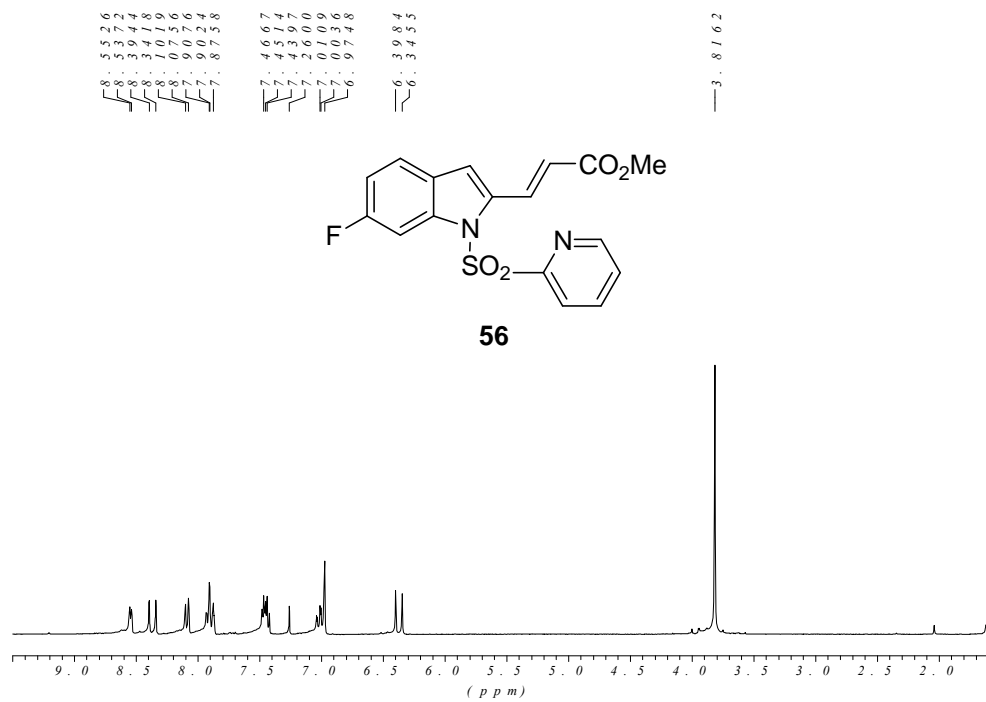


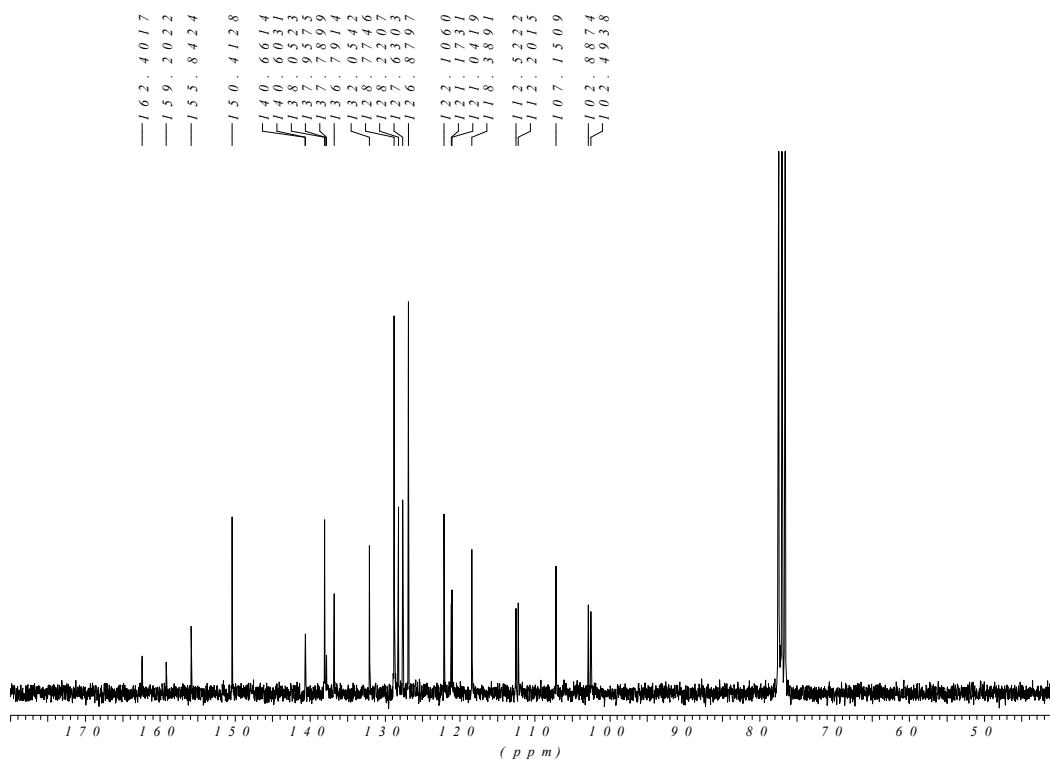
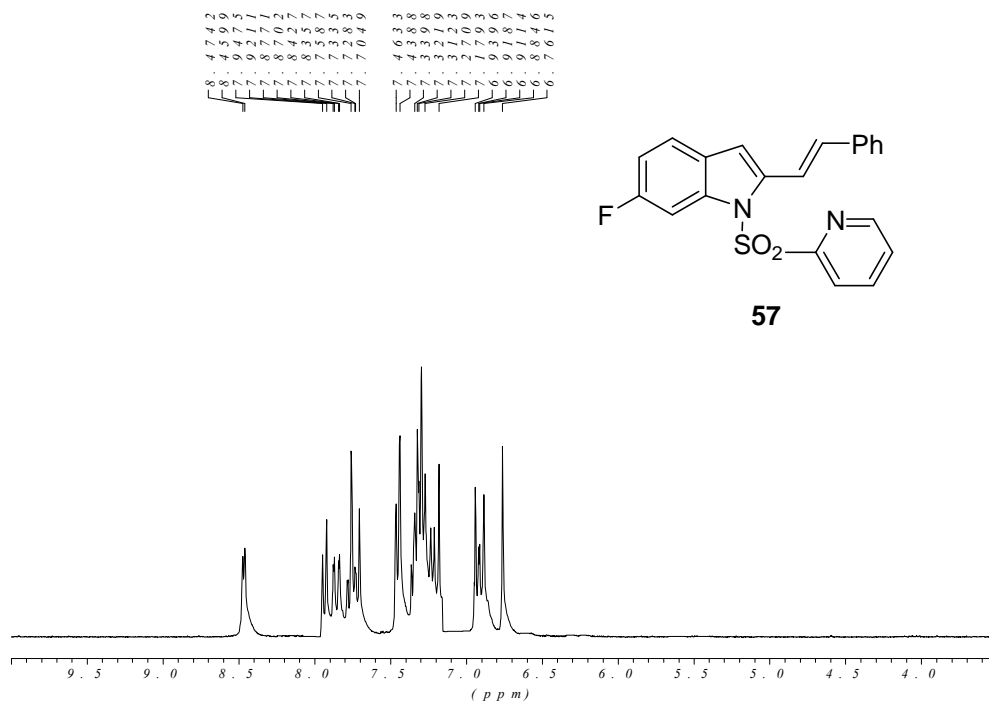


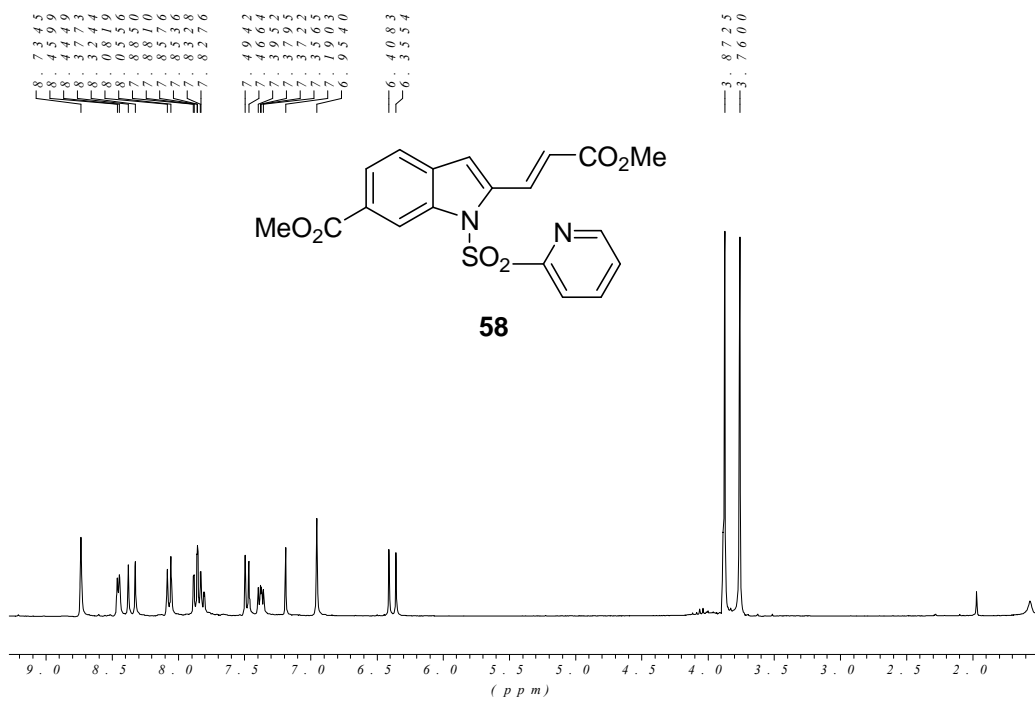


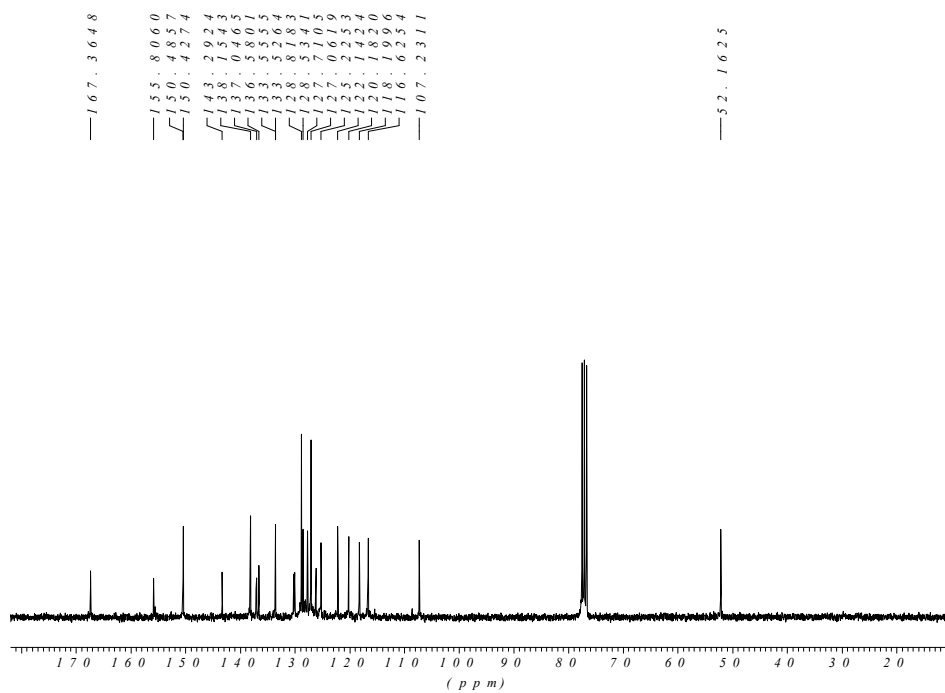
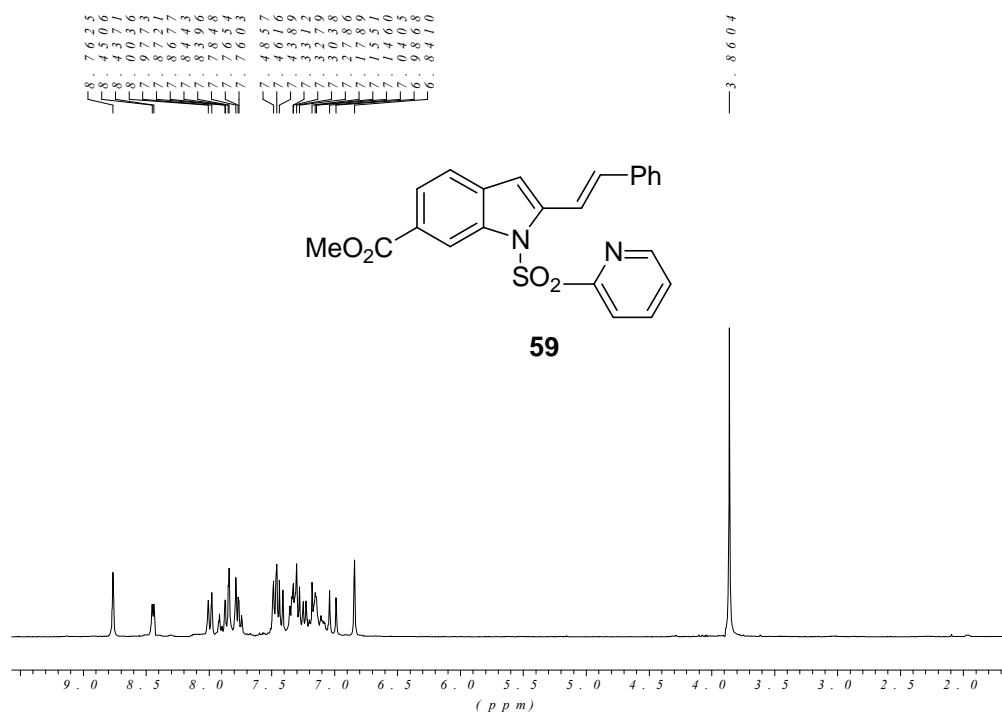


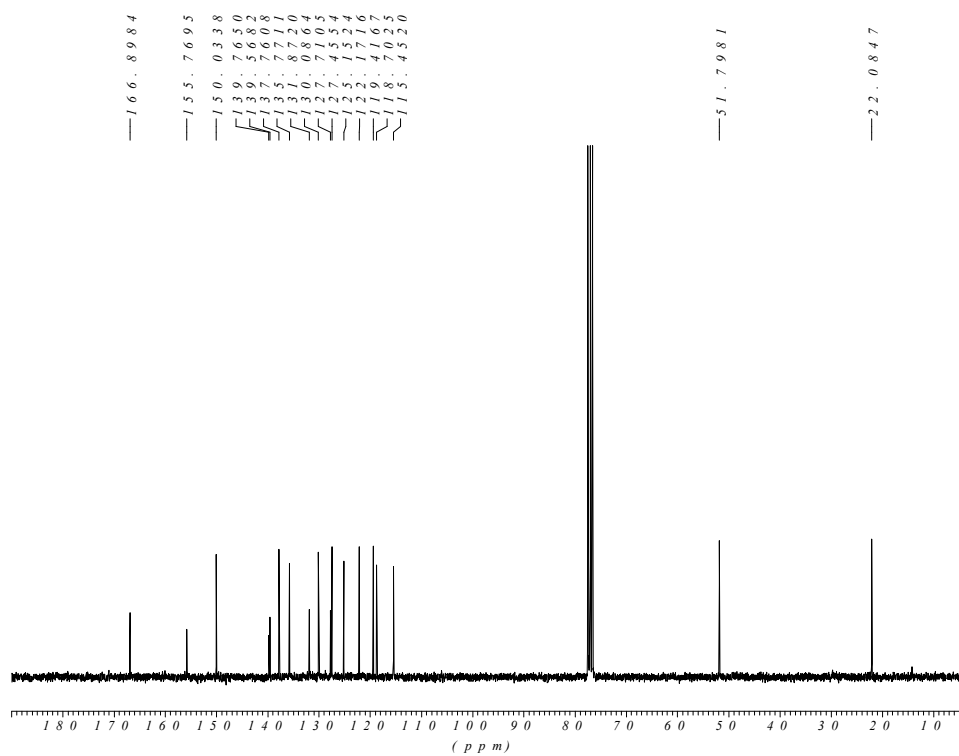
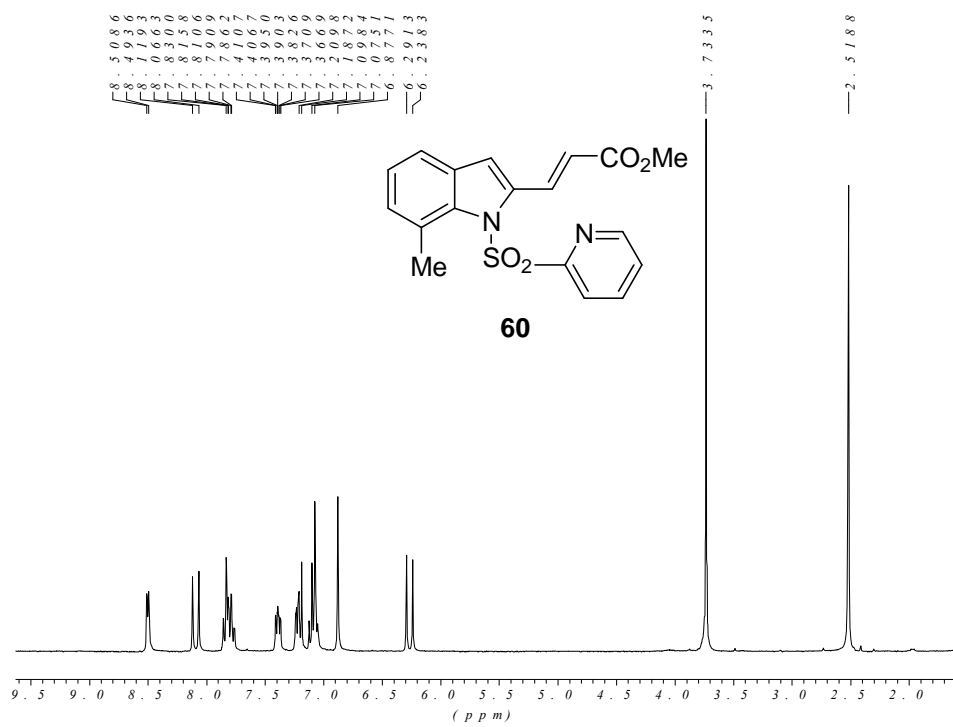


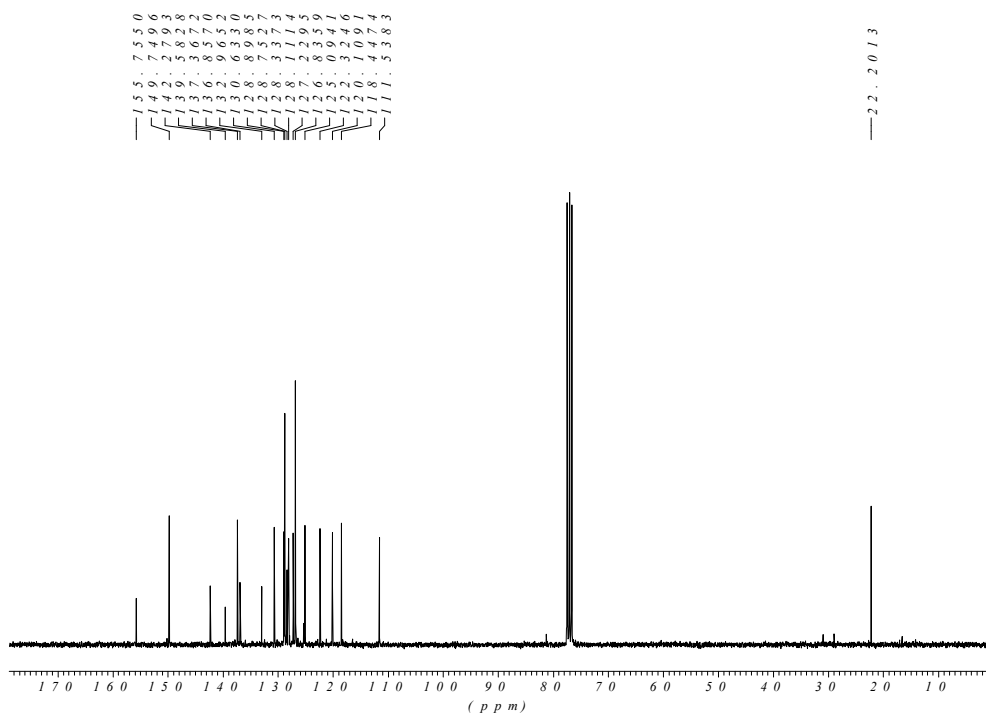
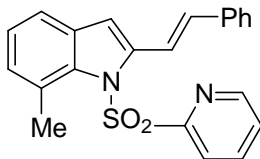


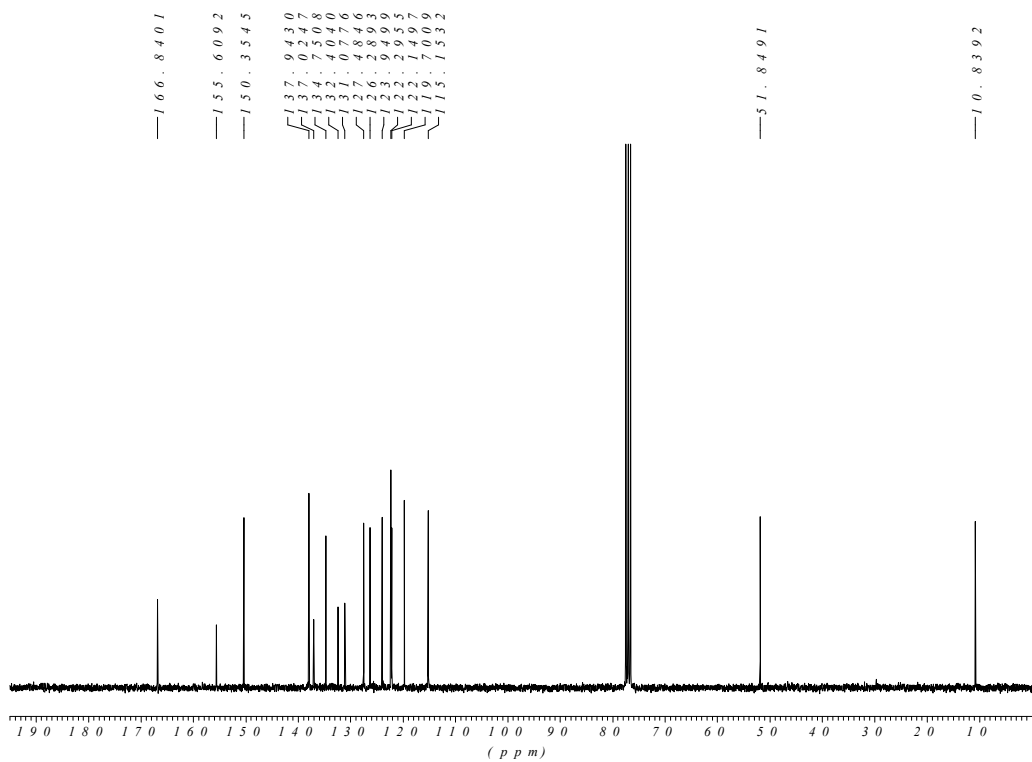
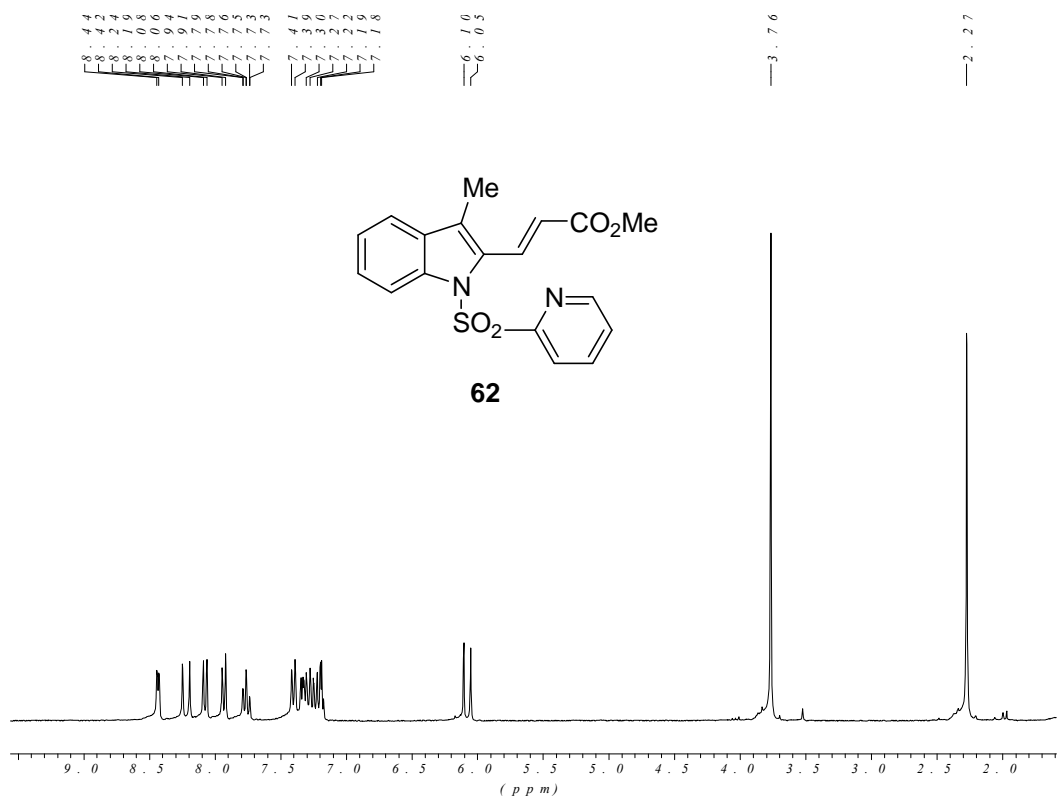


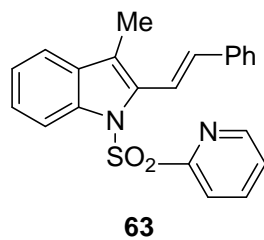
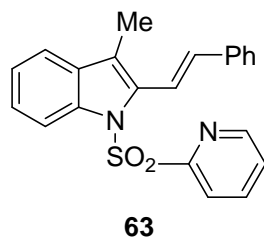


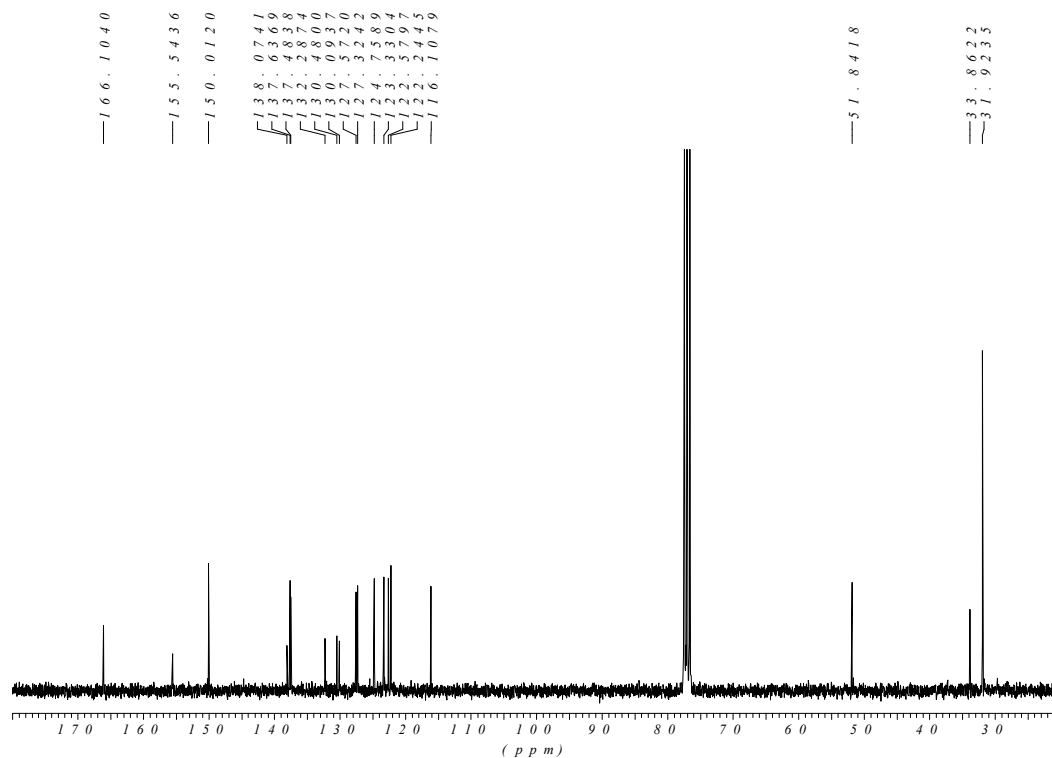
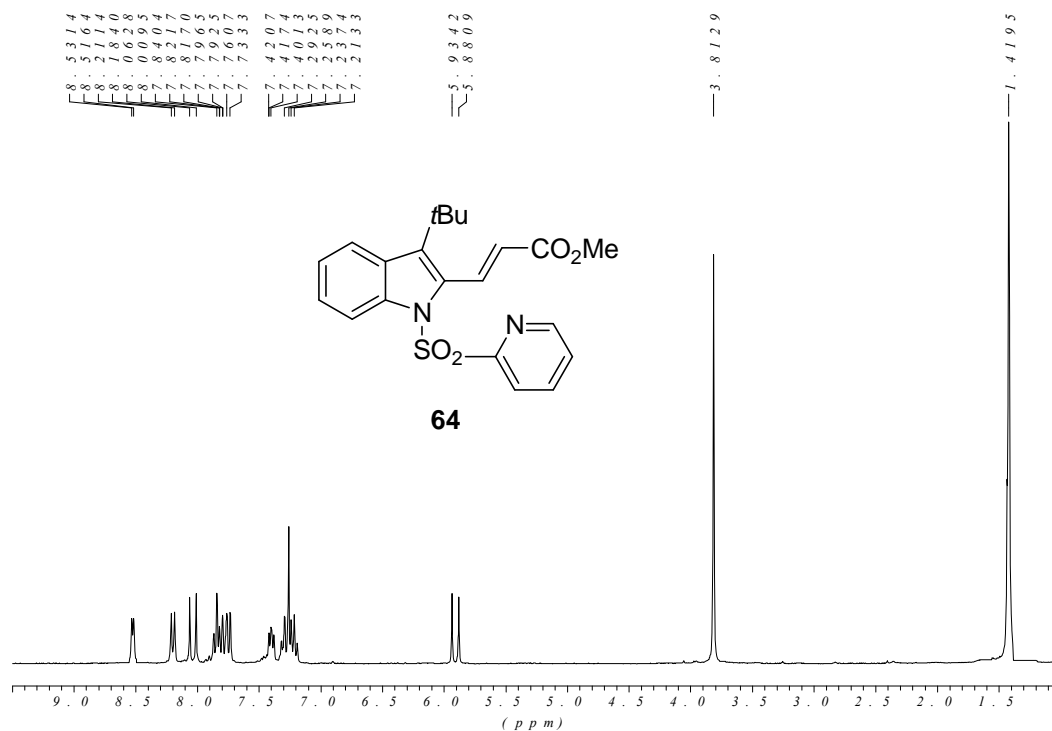


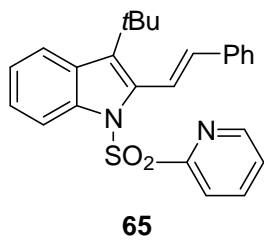
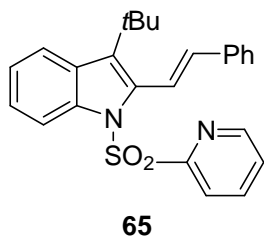


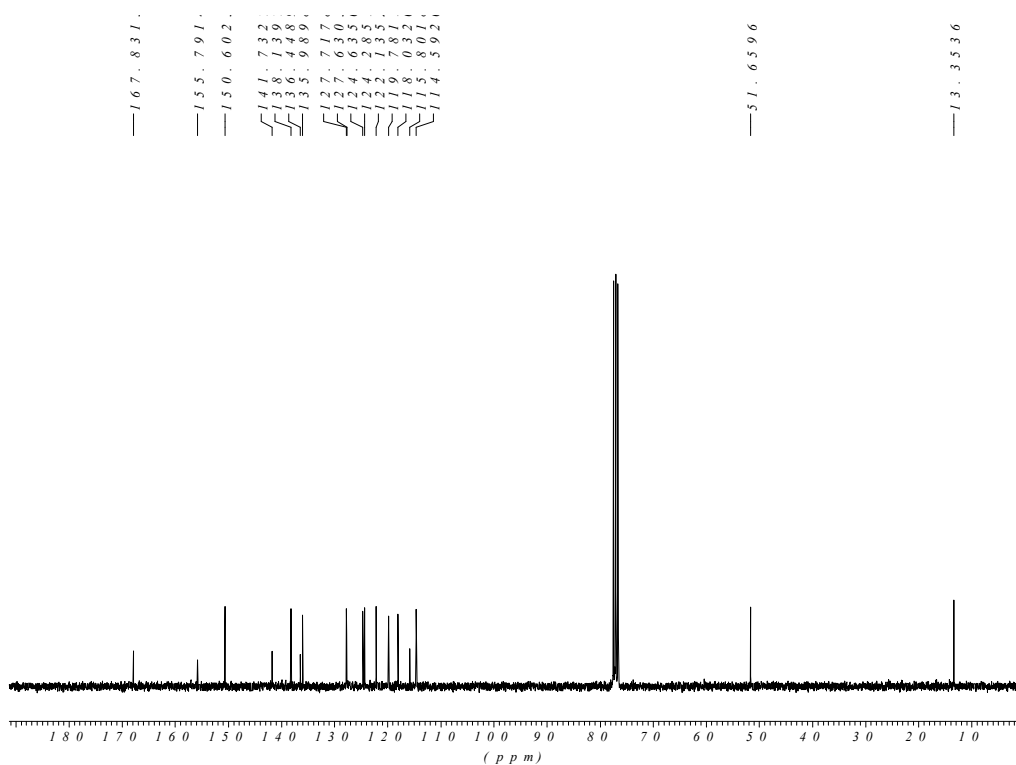
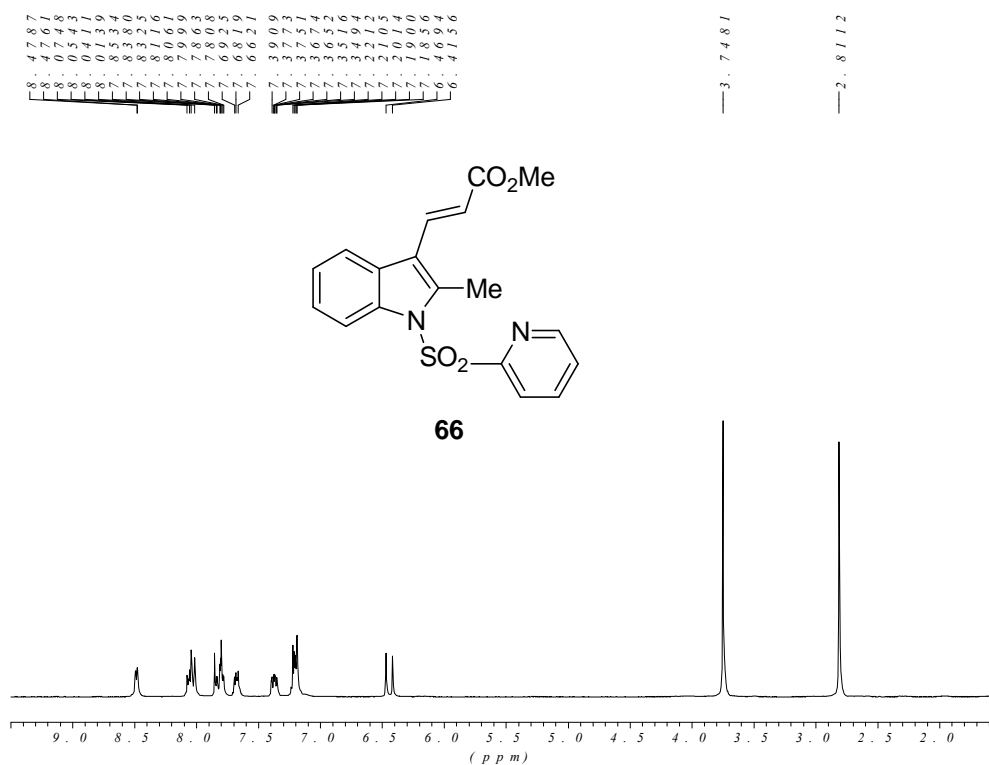


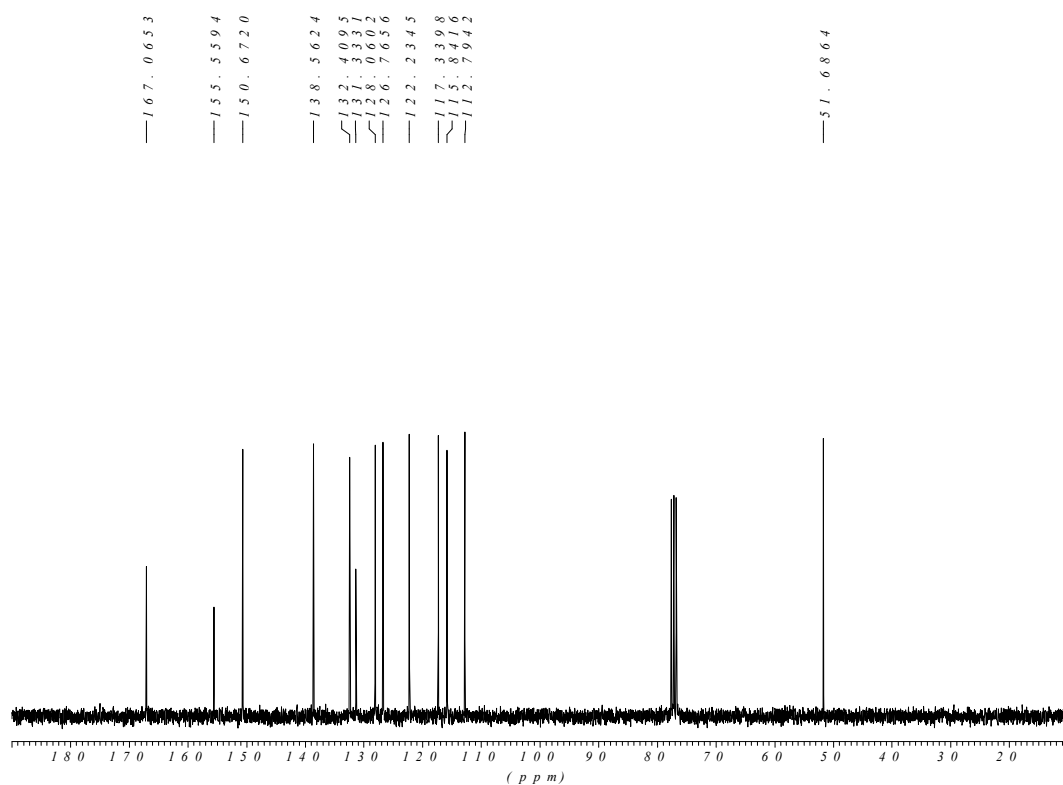
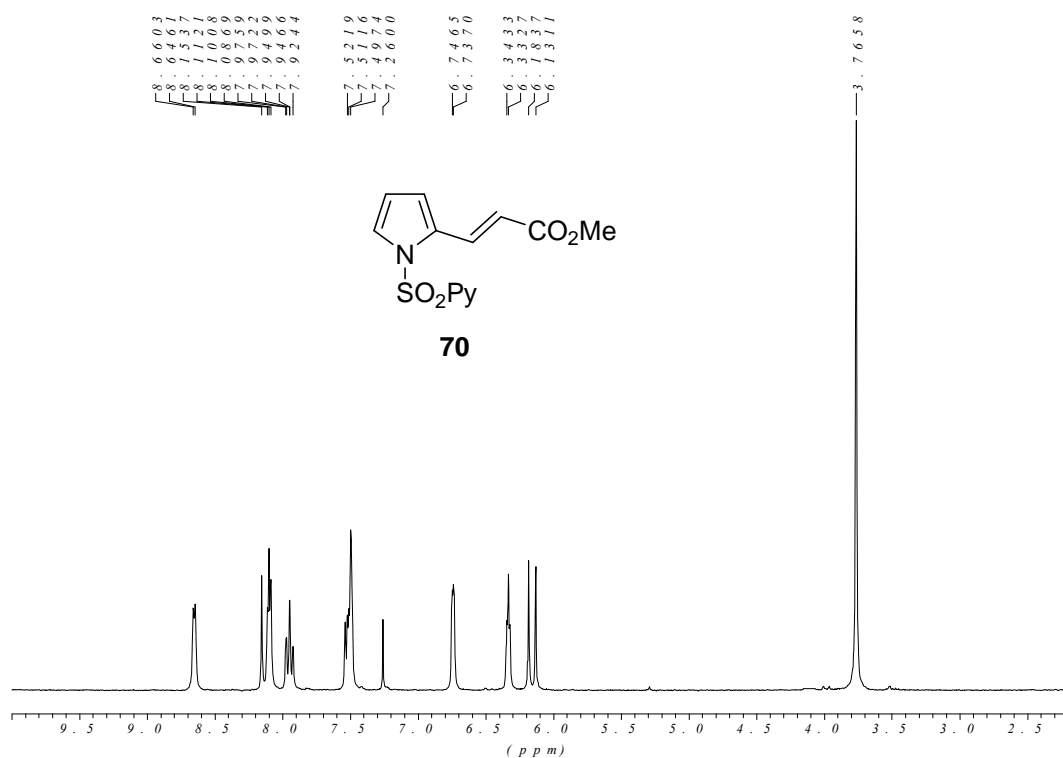


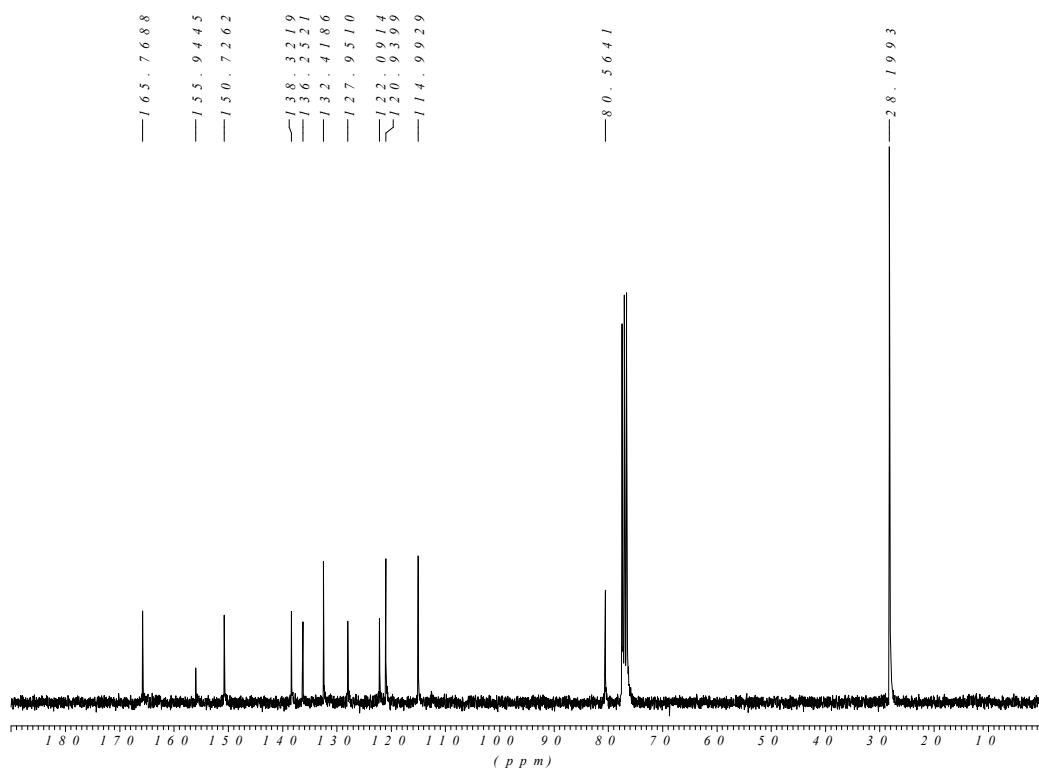
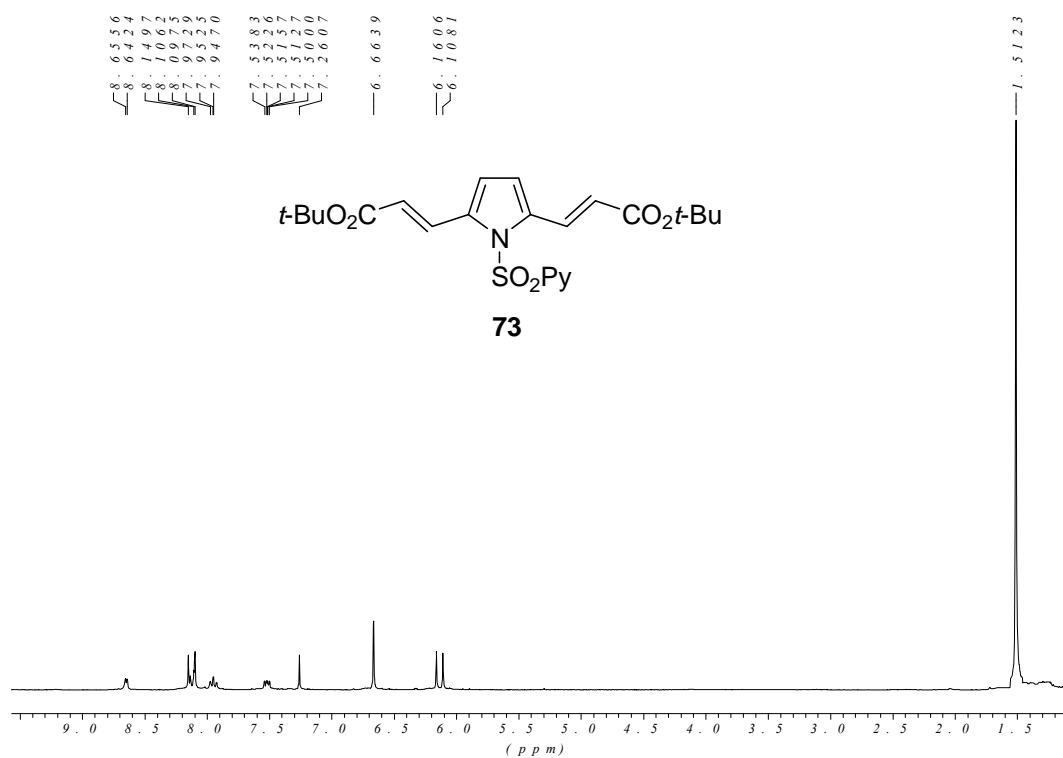


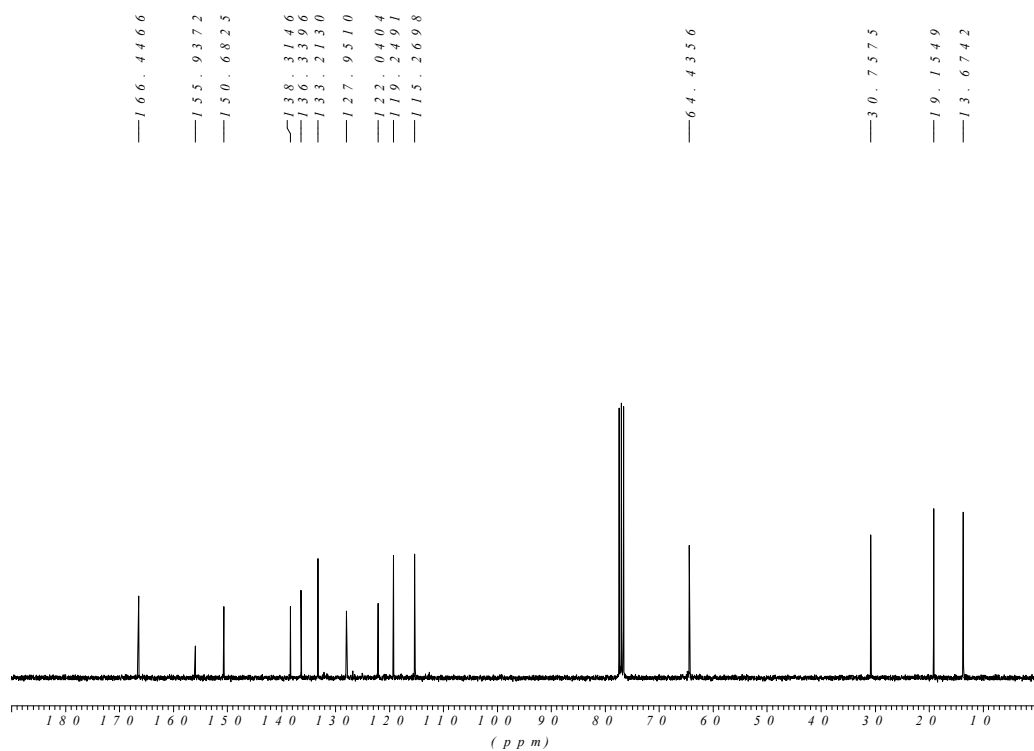
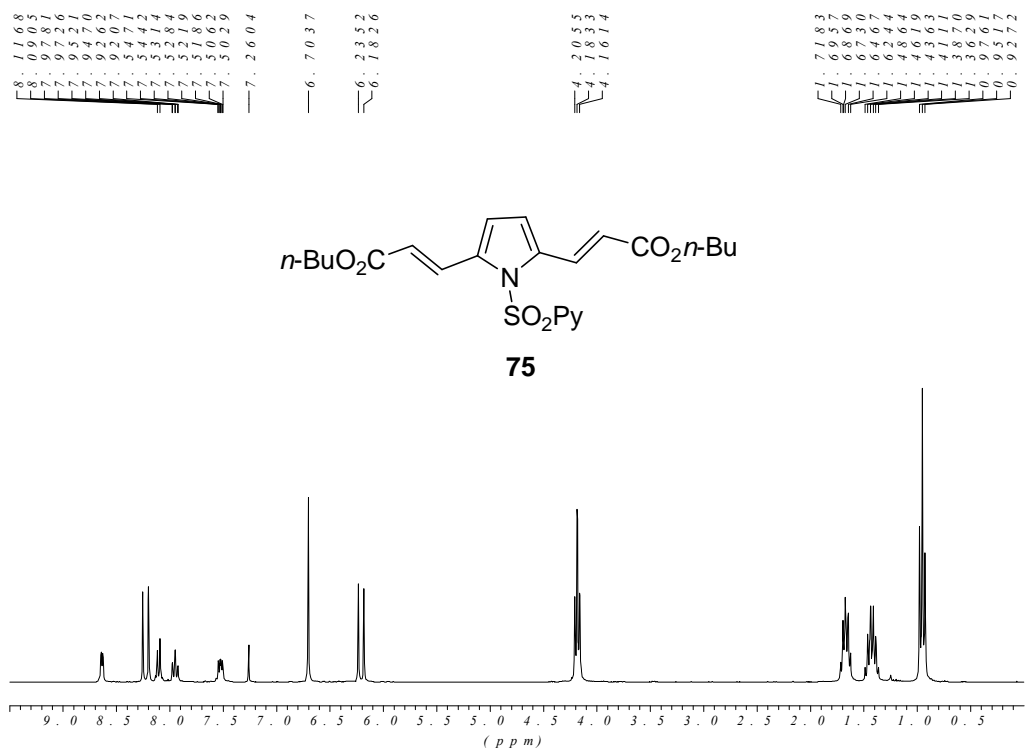


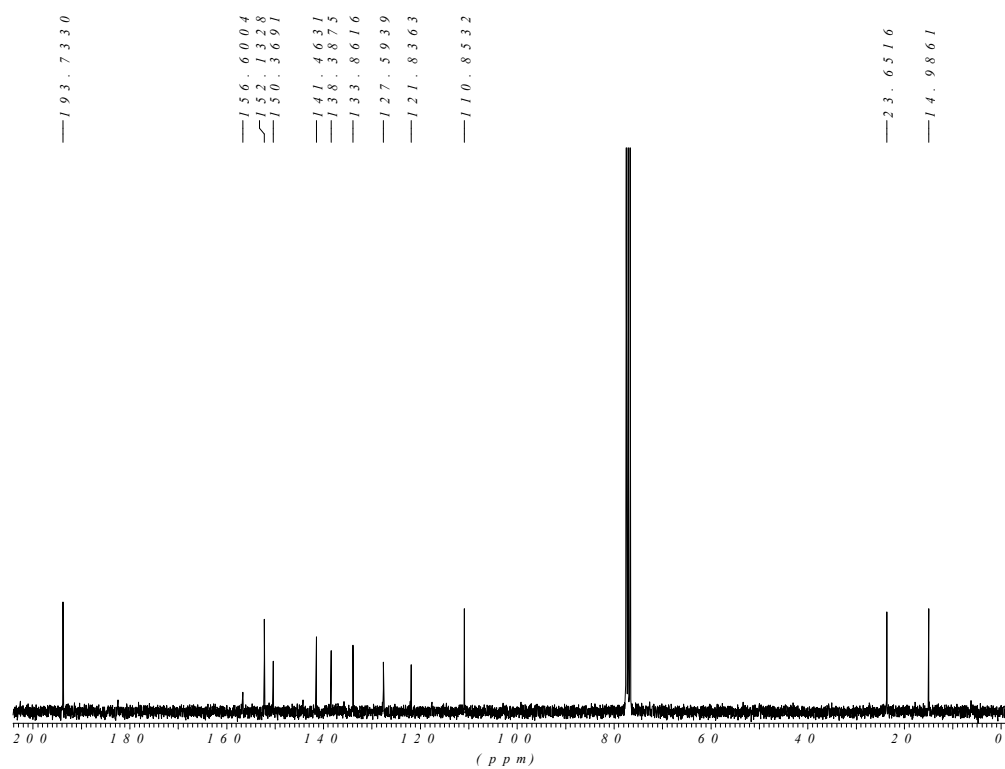
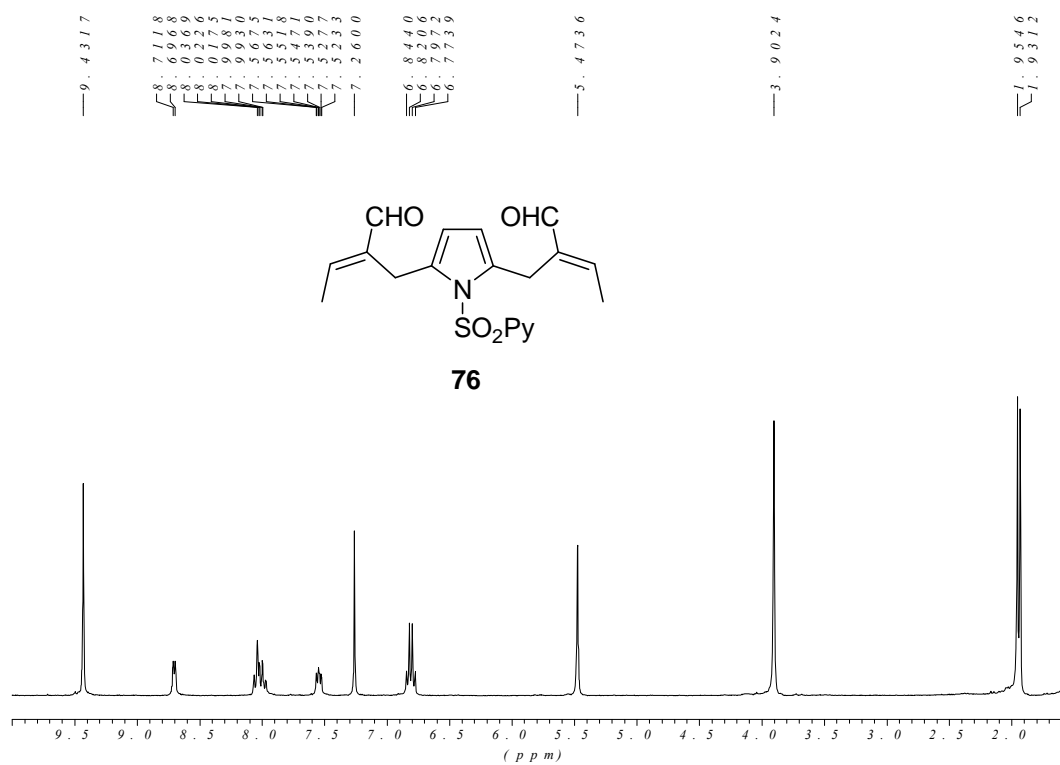


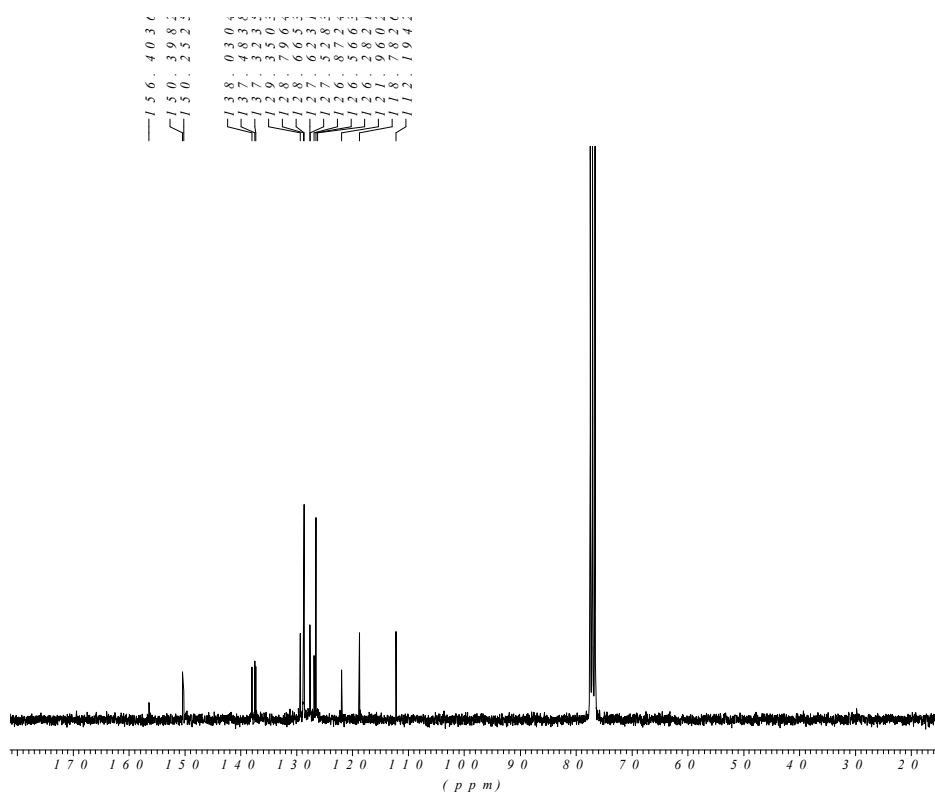
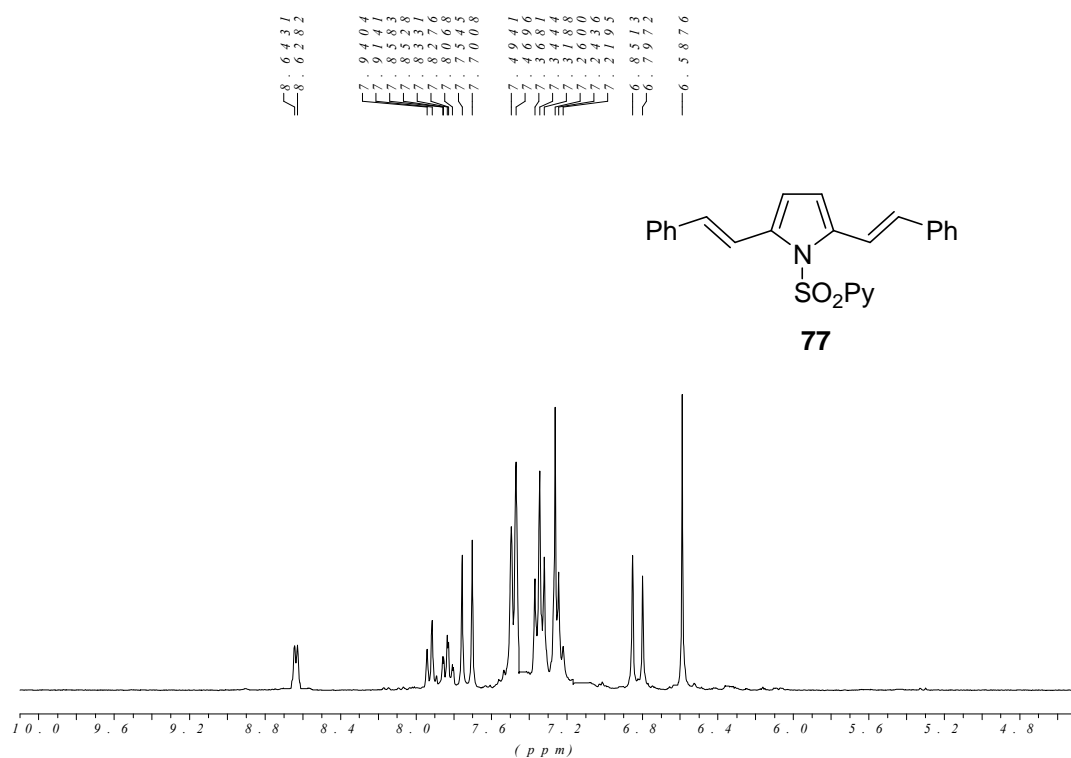
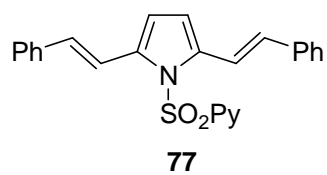


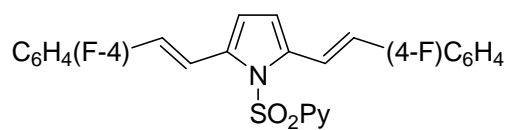




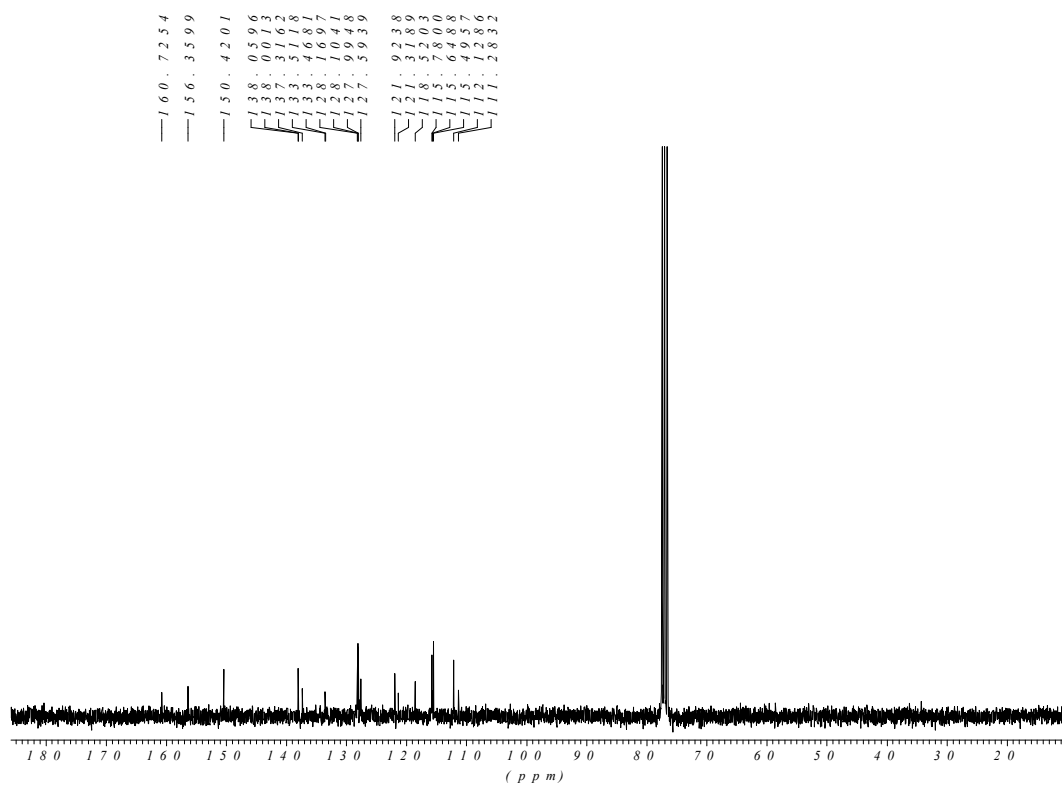
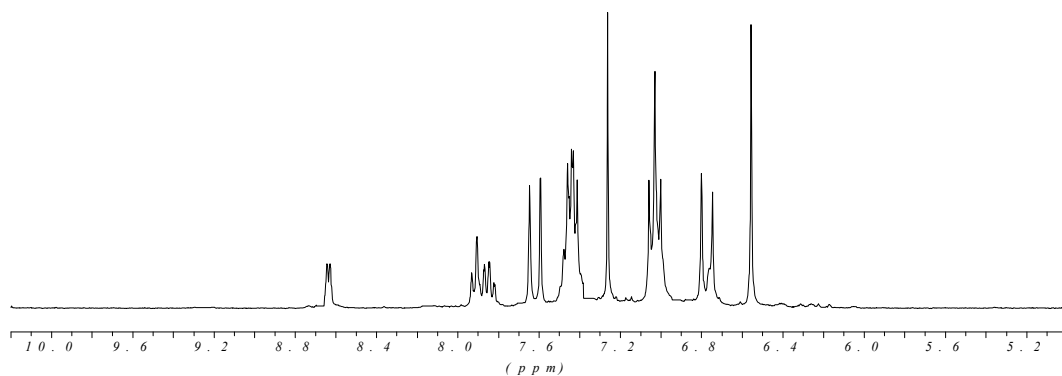


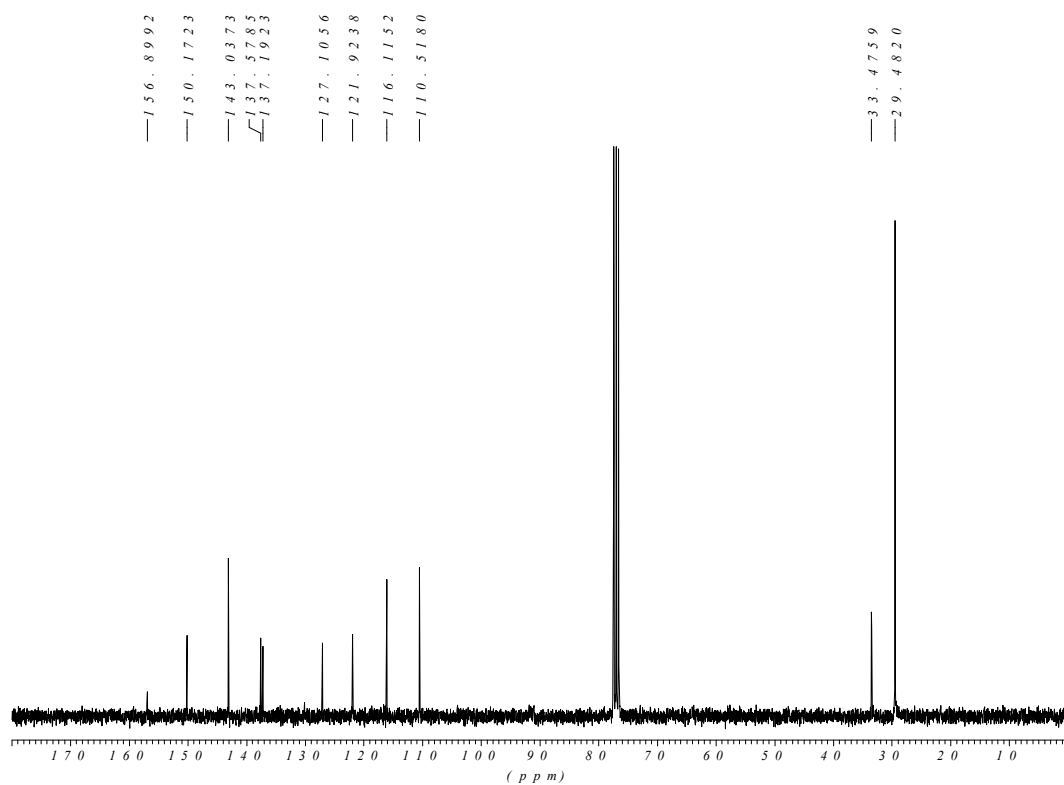
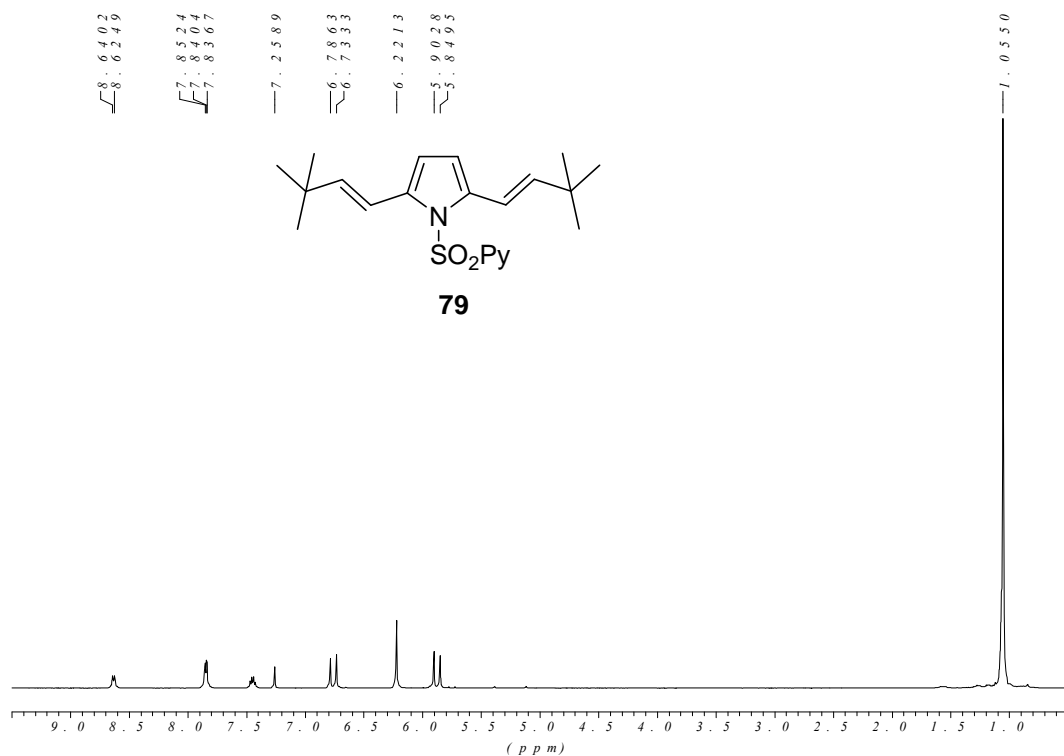


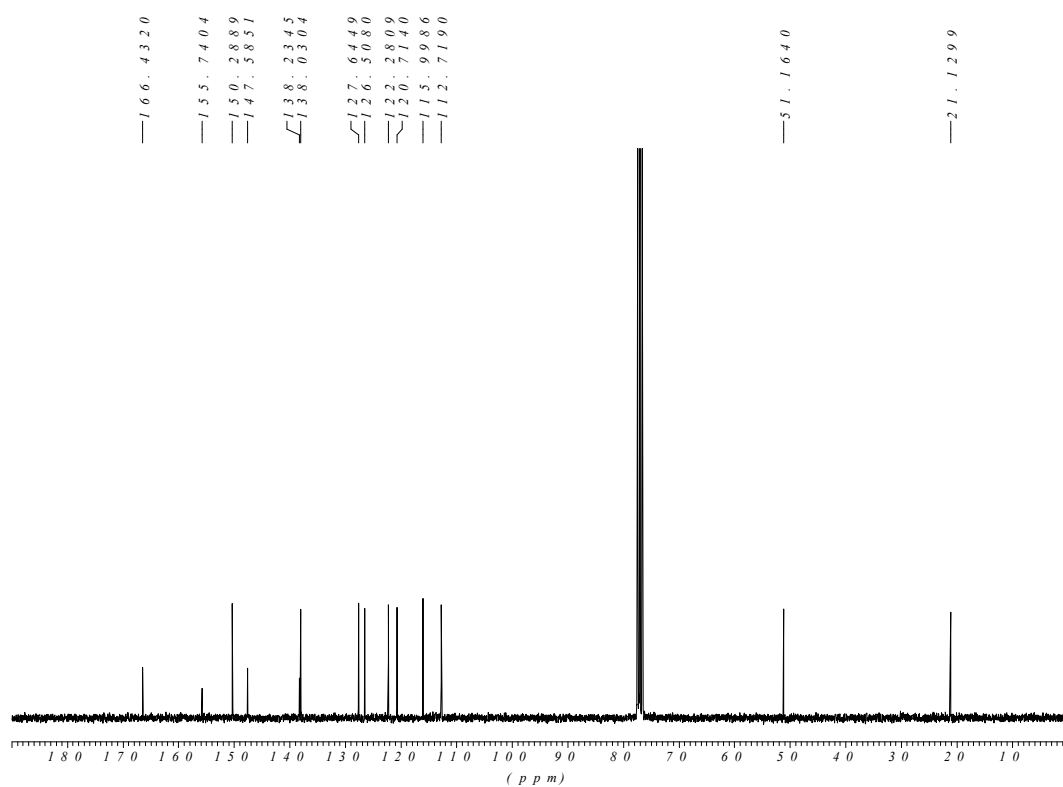
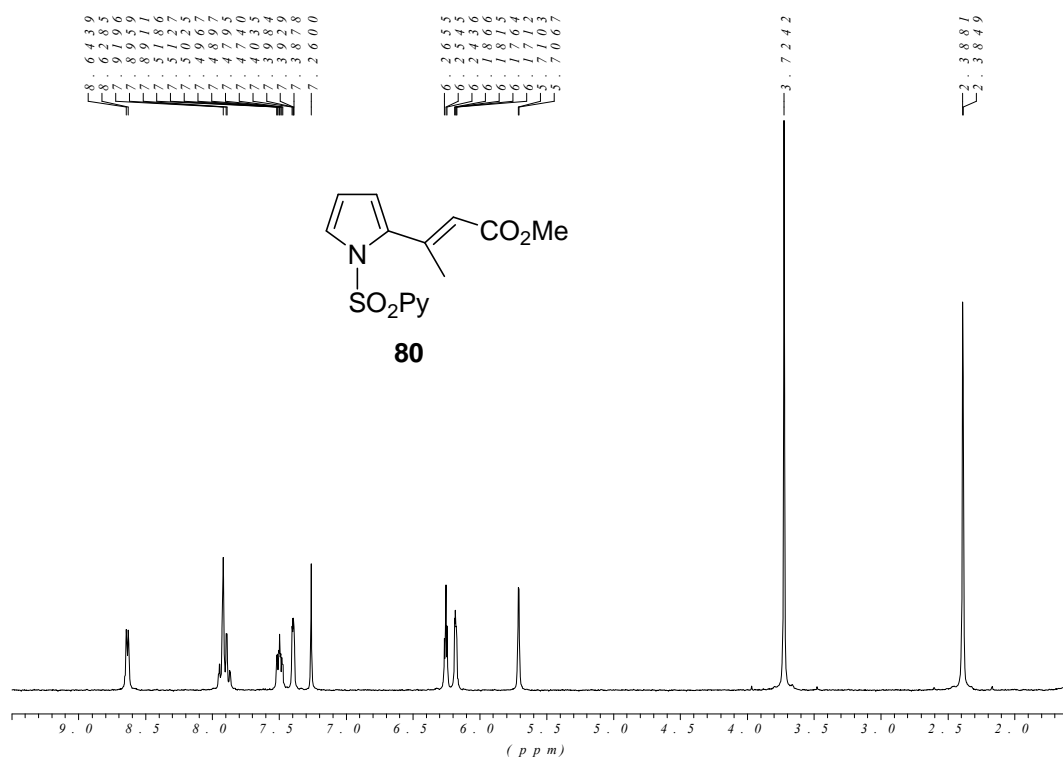


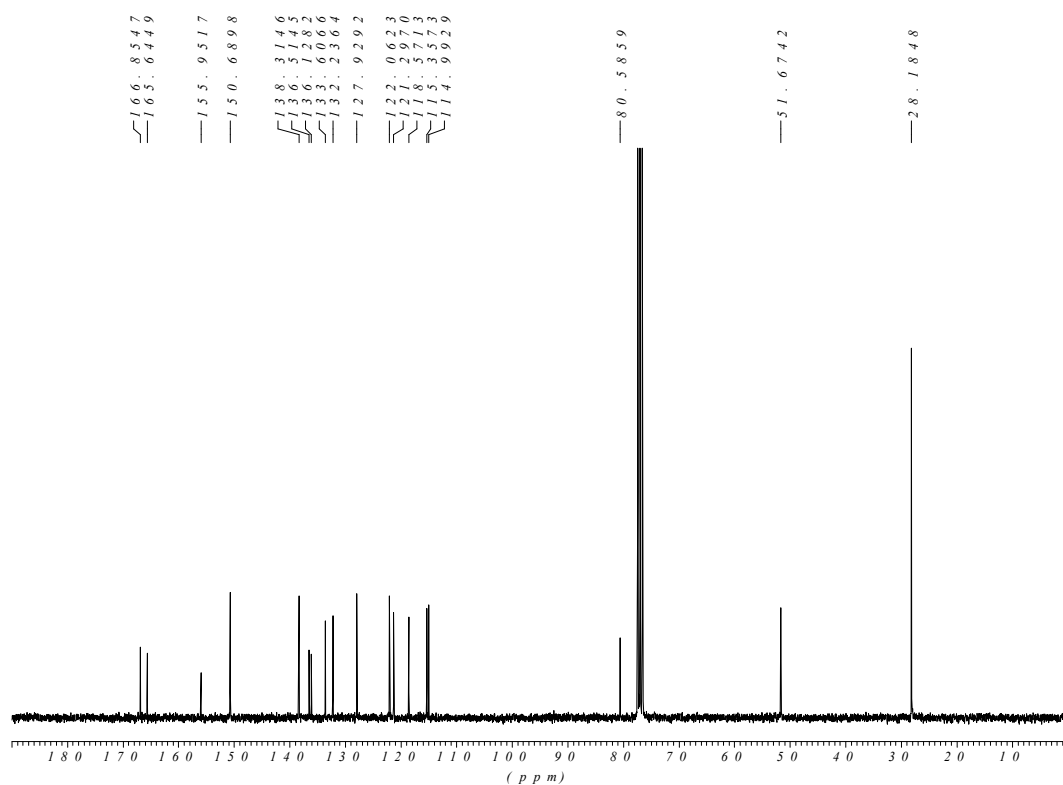
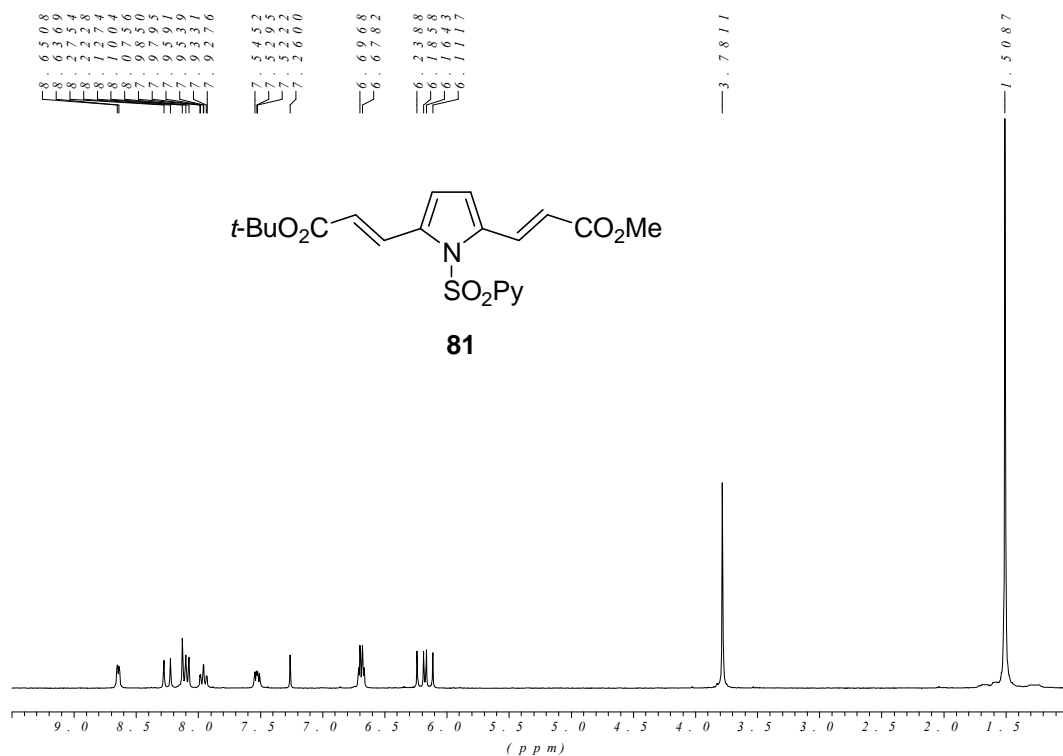


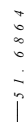
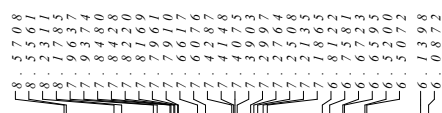
78

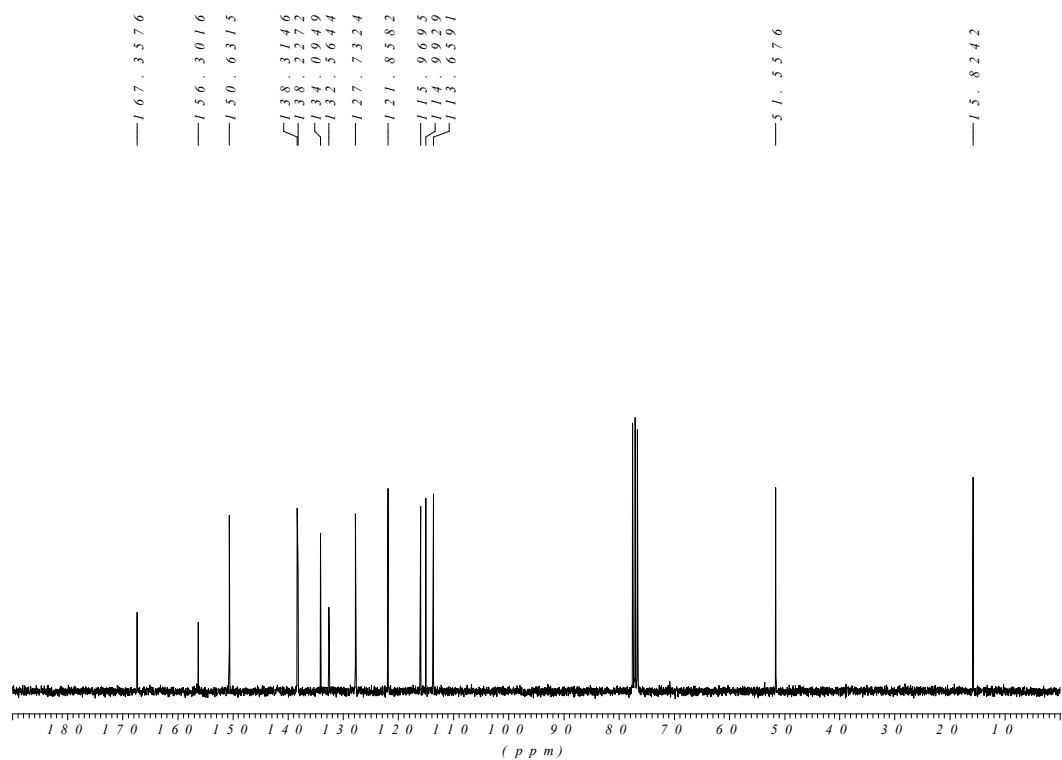
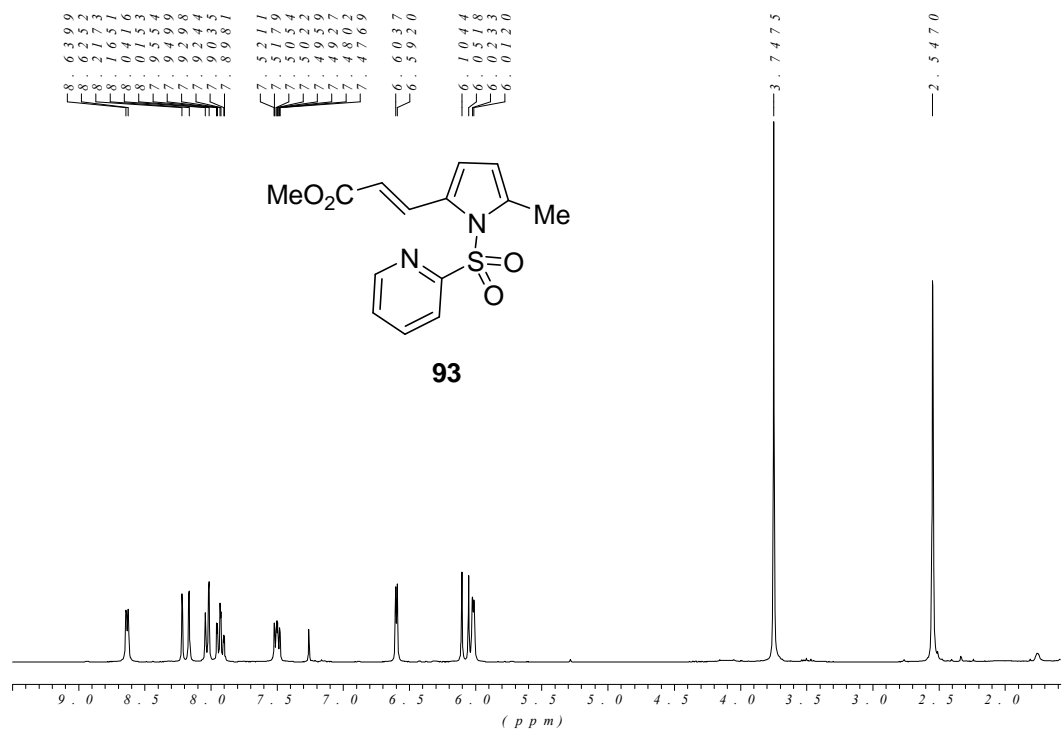


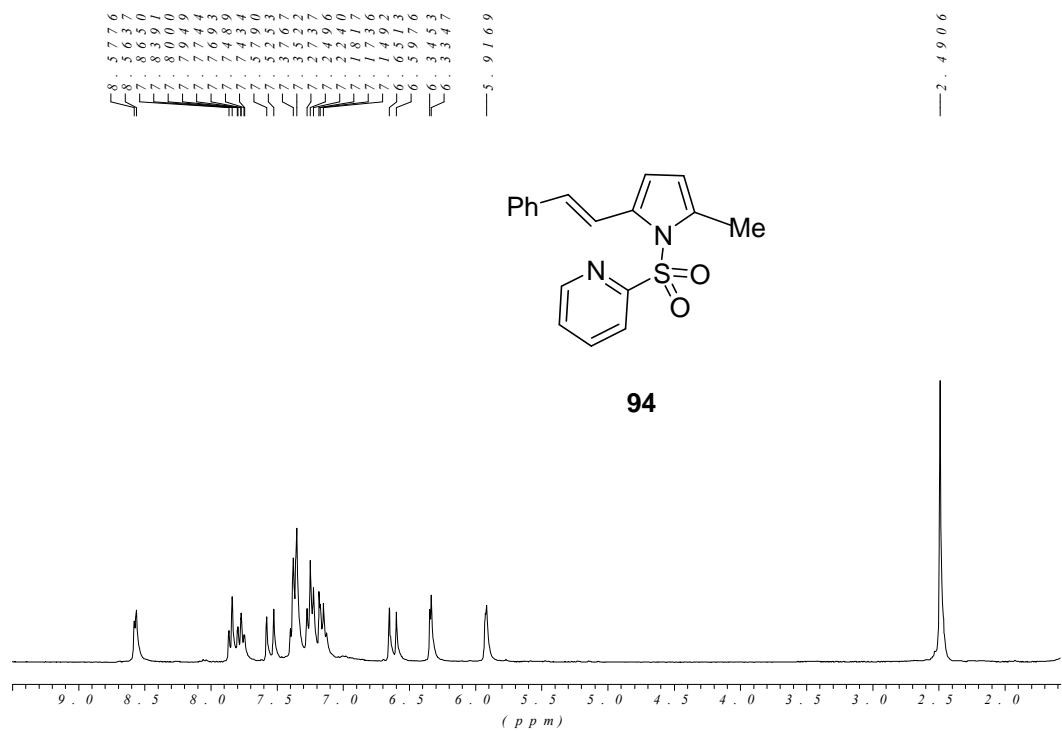


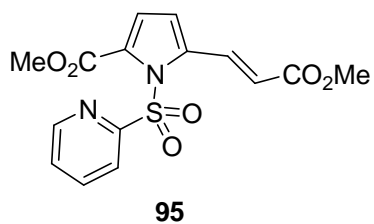
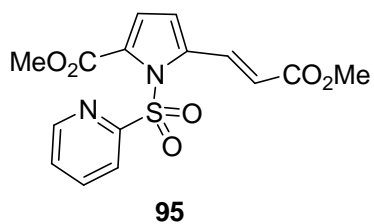


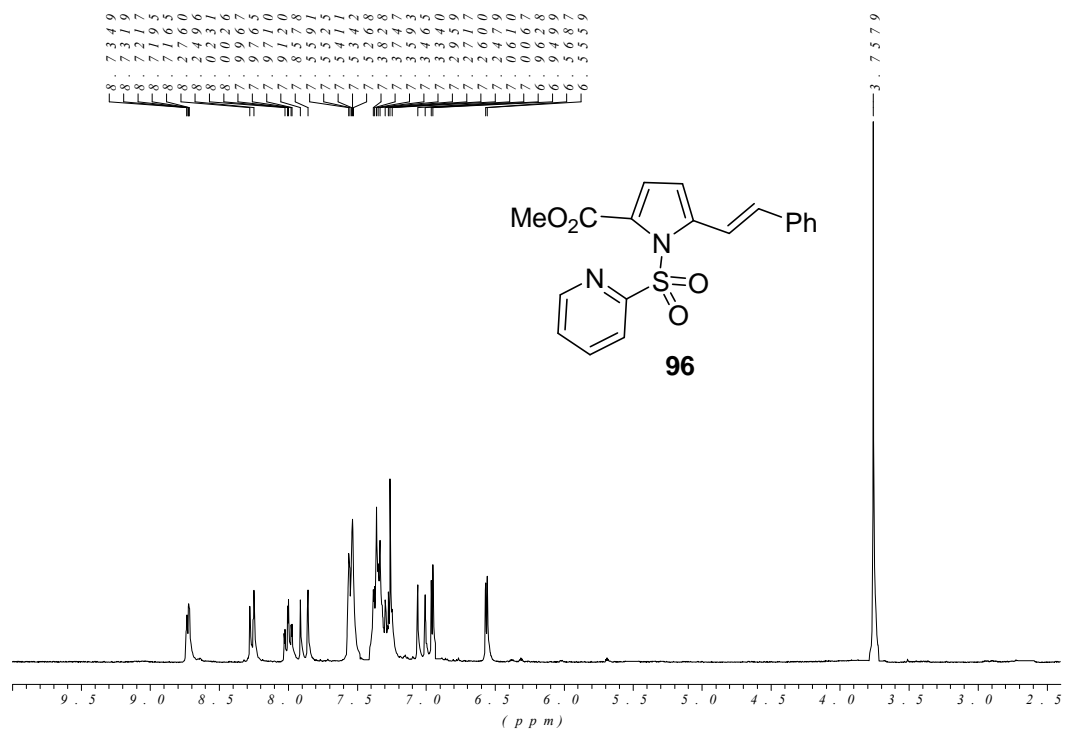


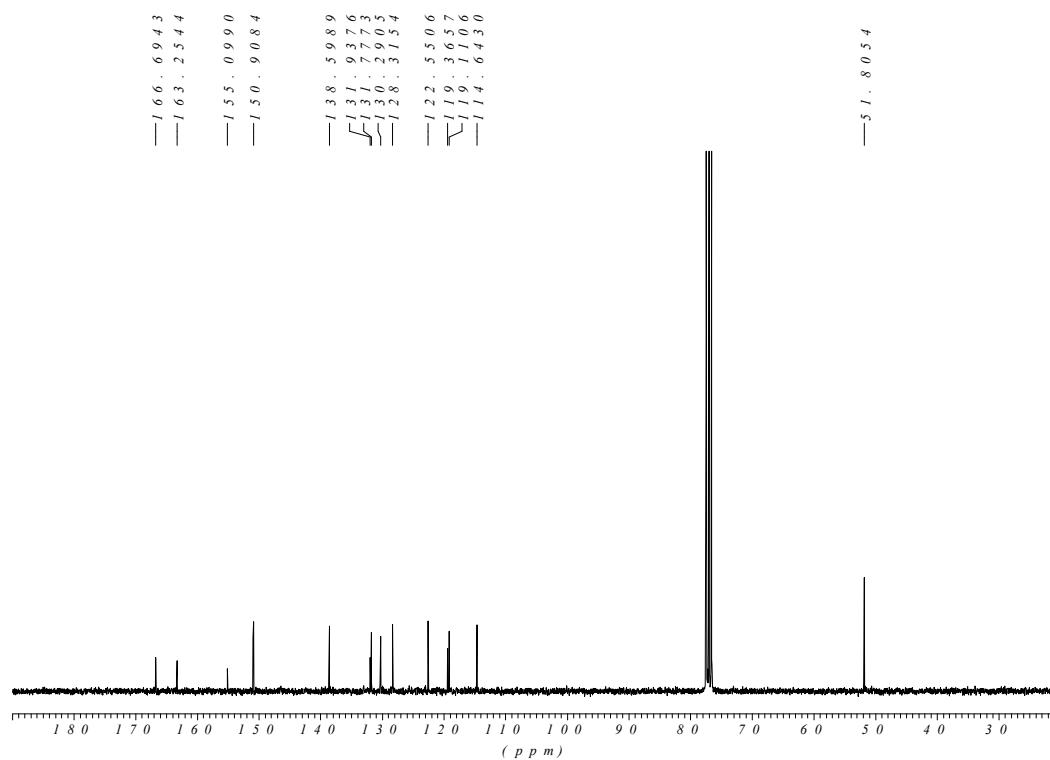
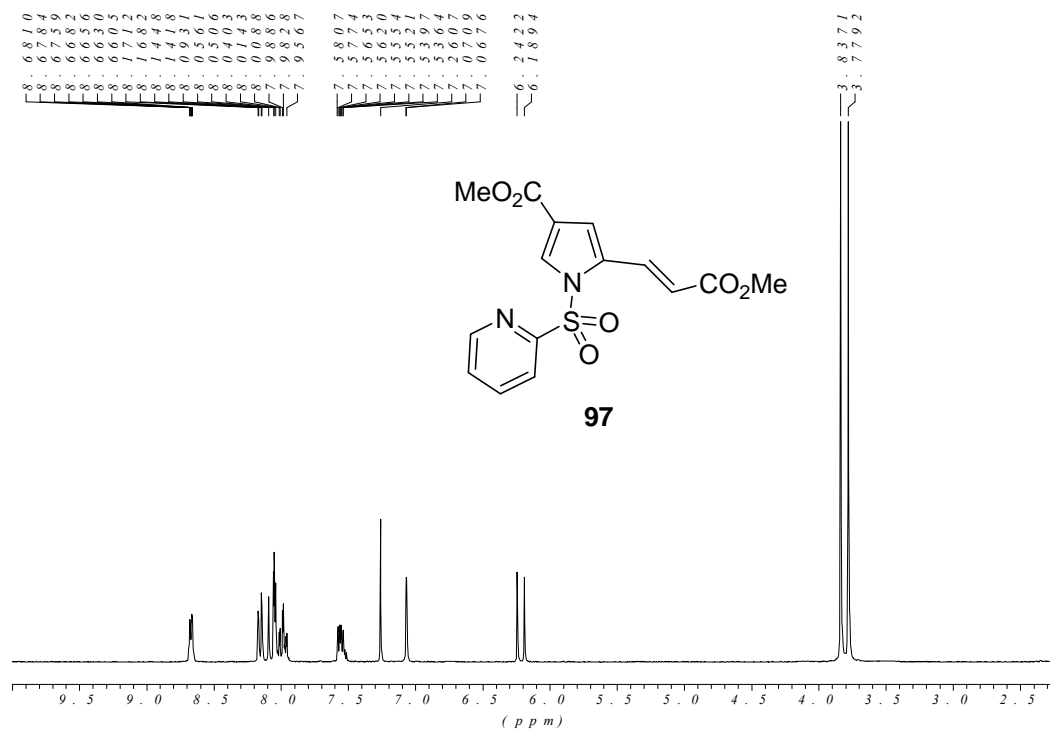


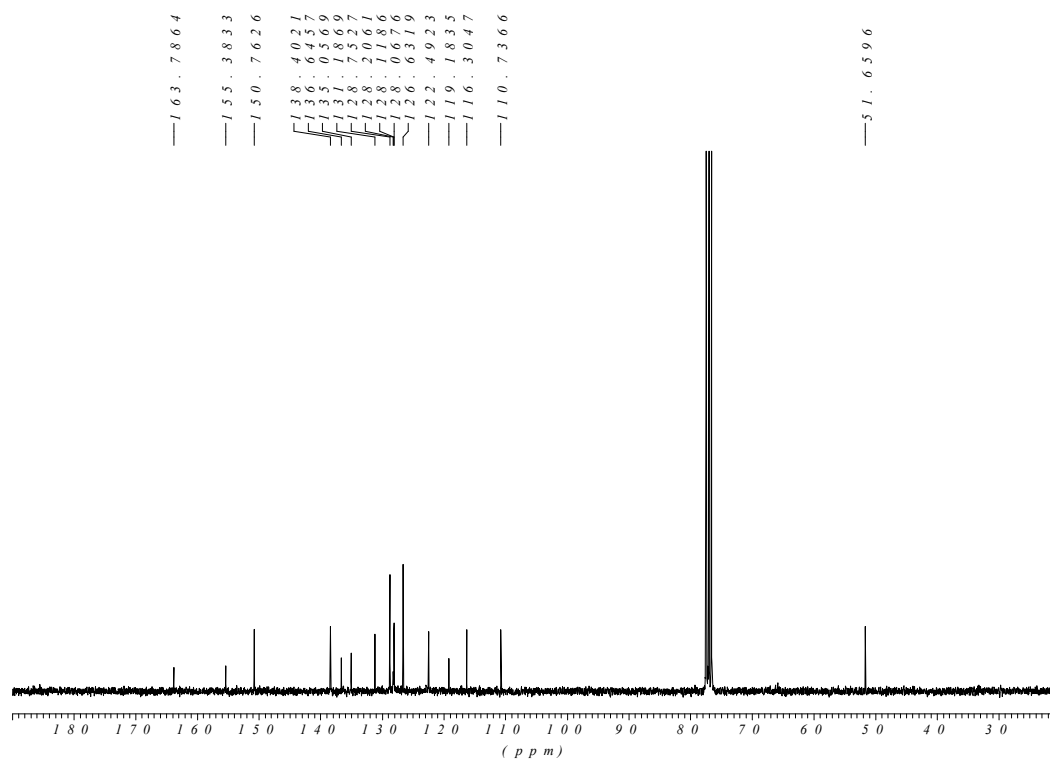
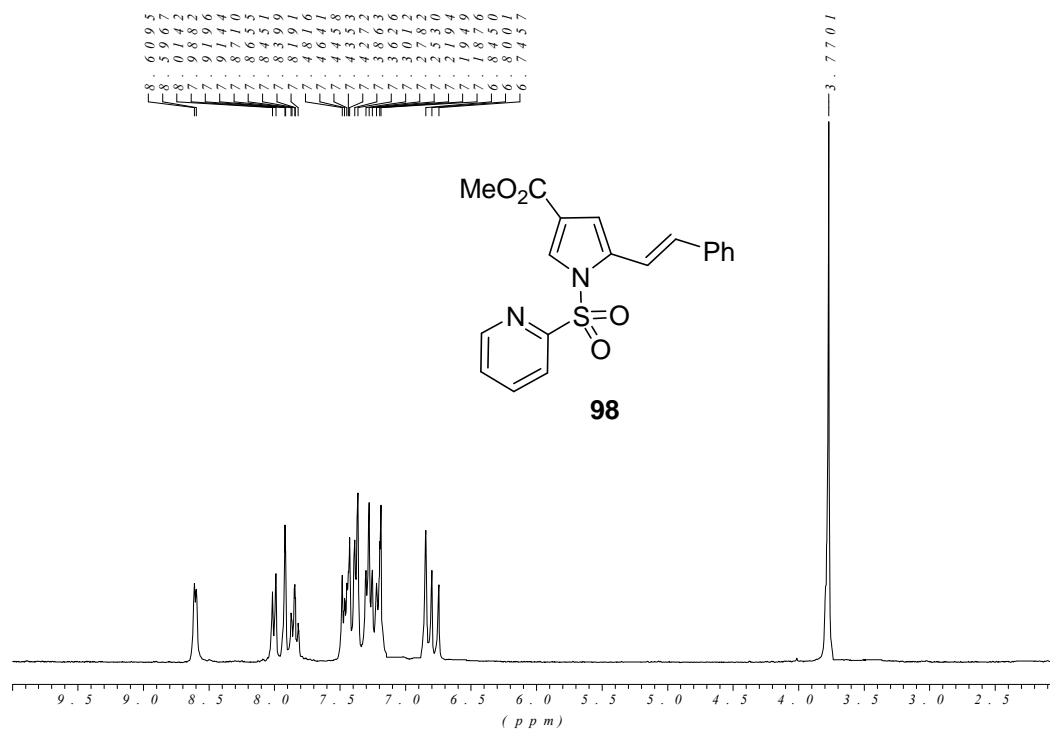


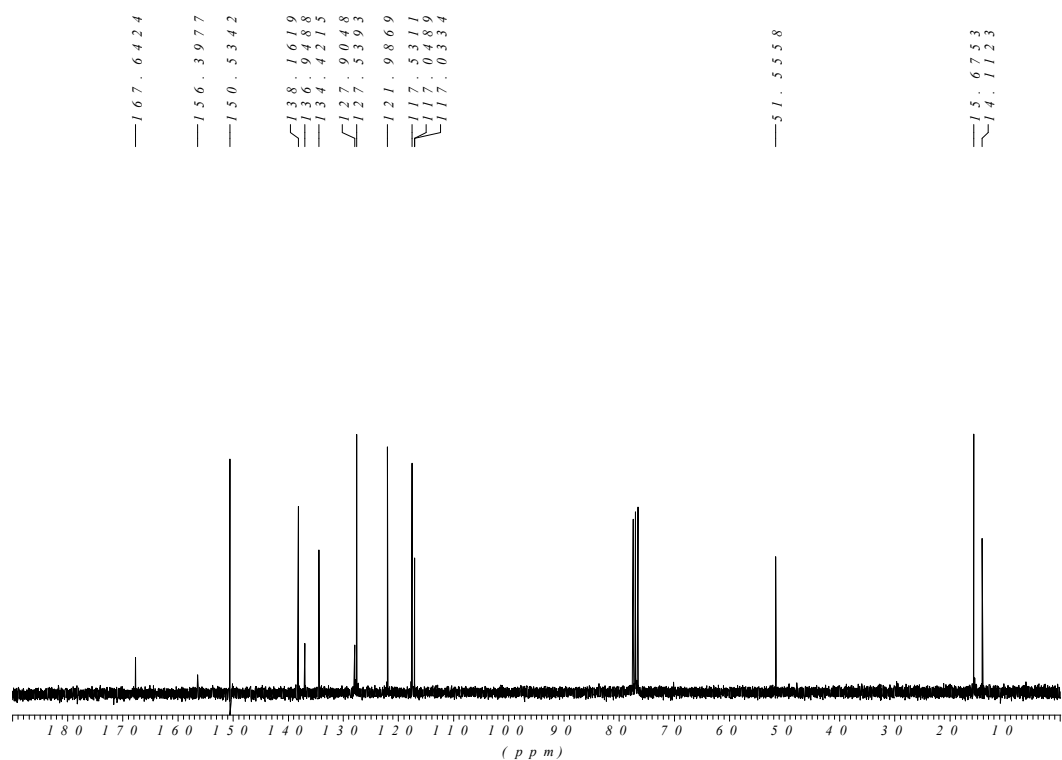
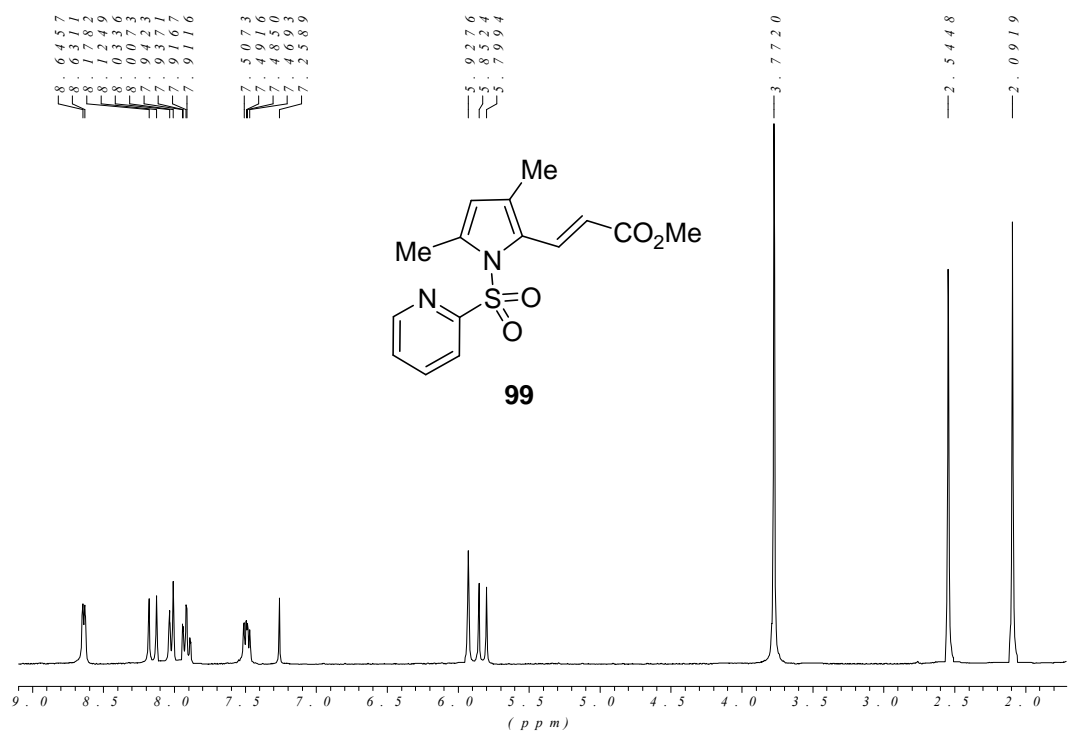


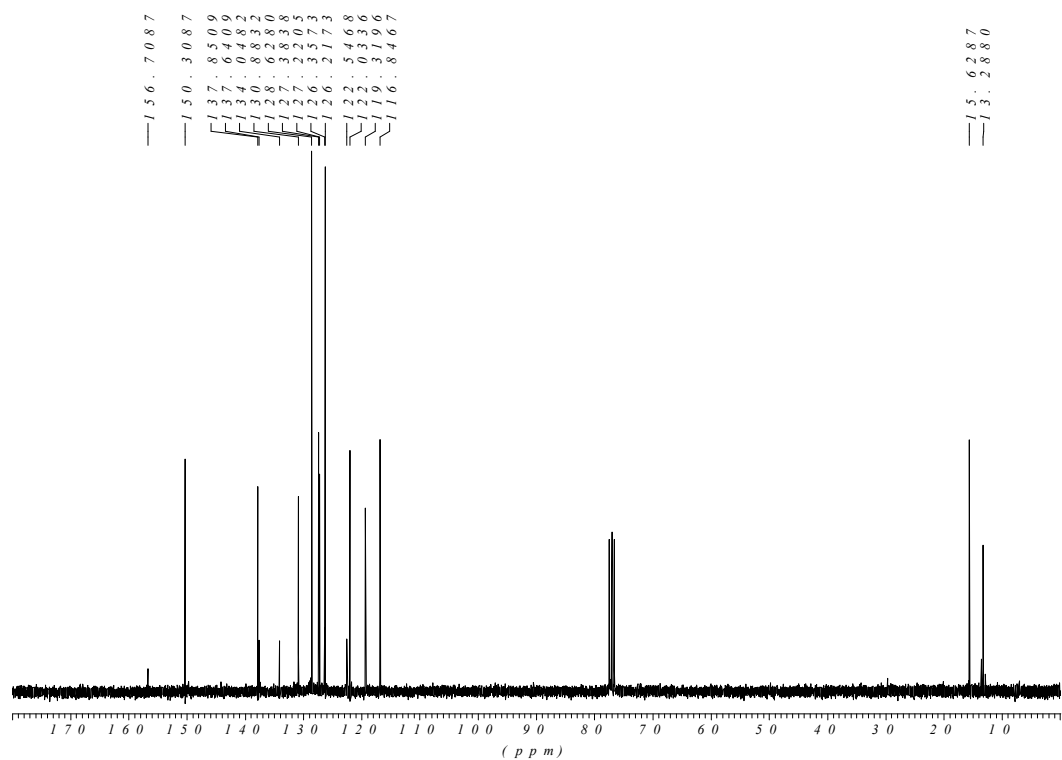
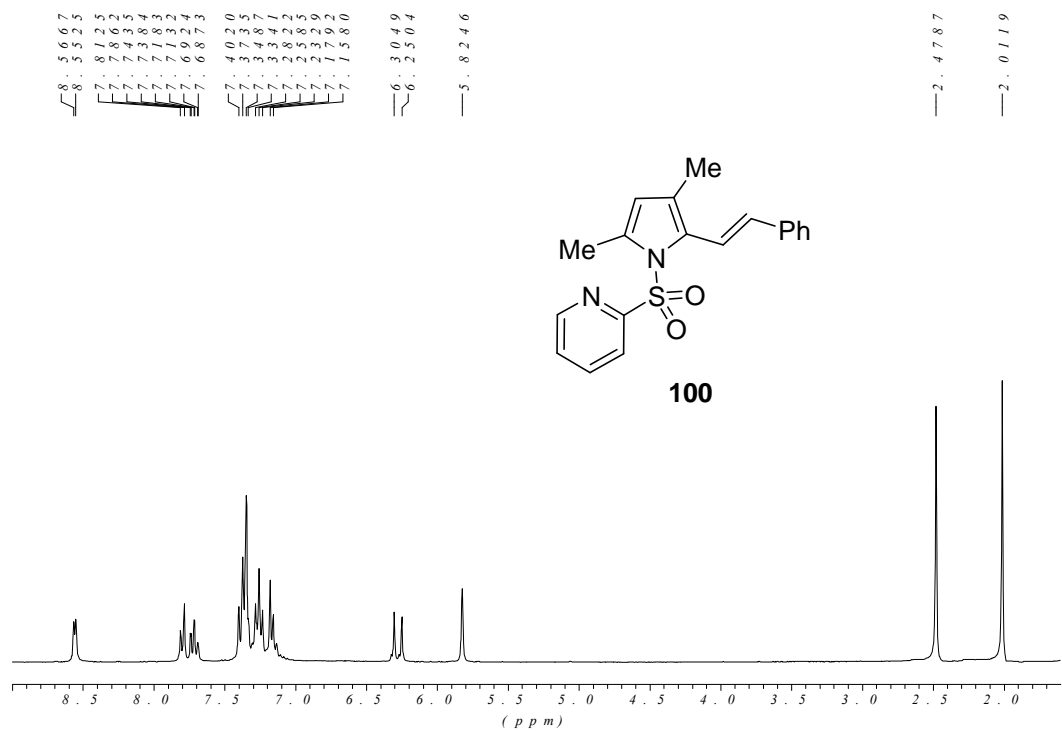


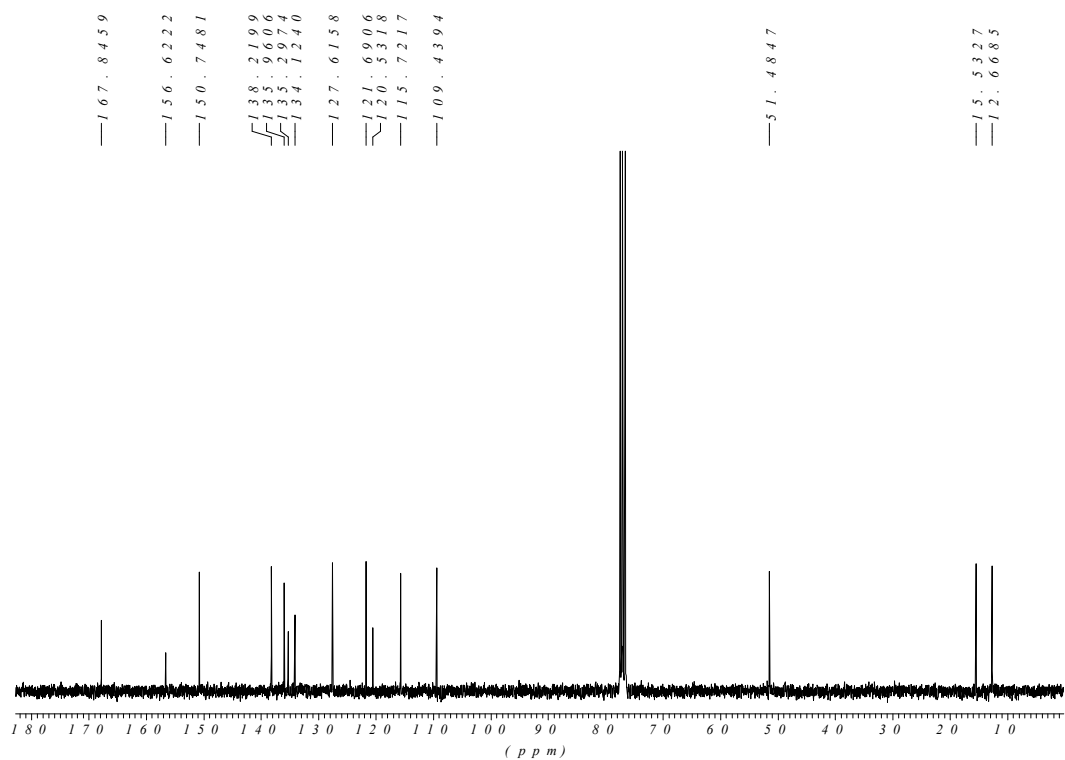
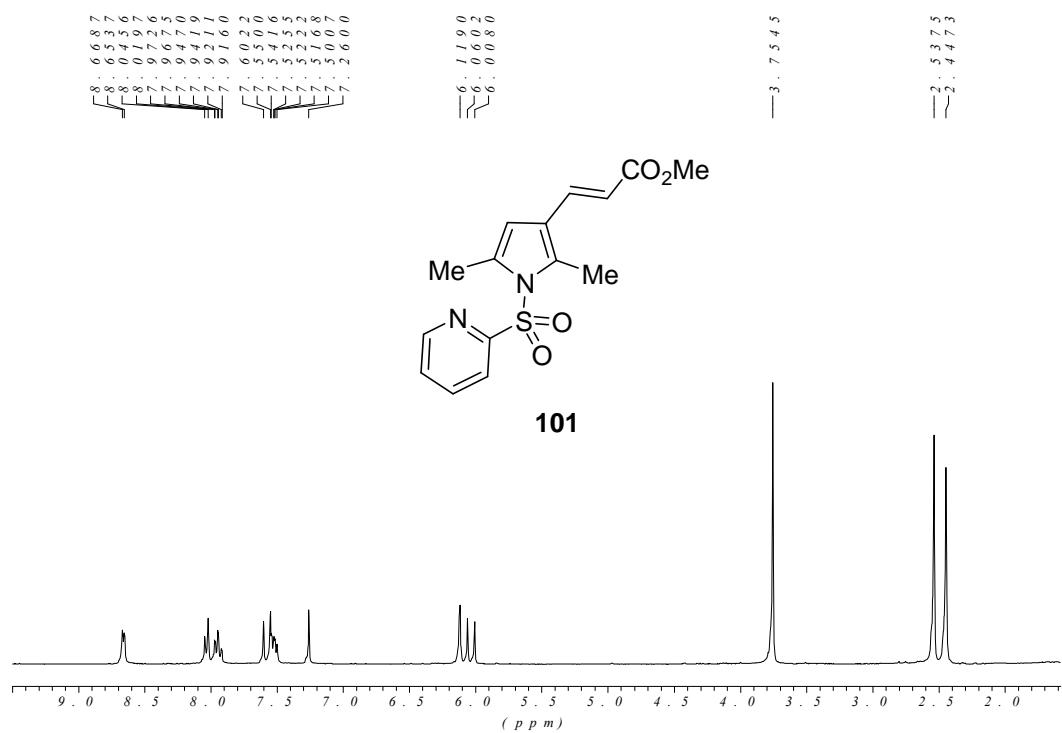


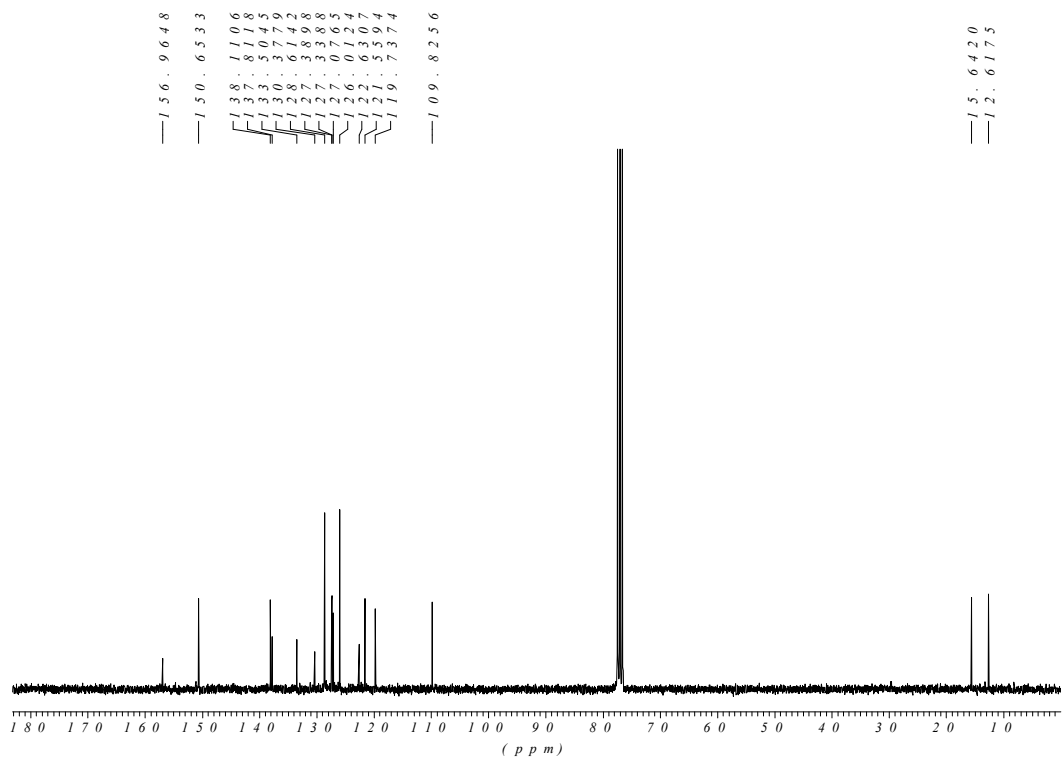
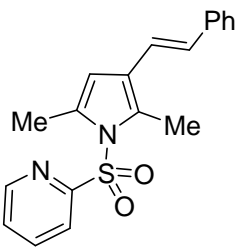


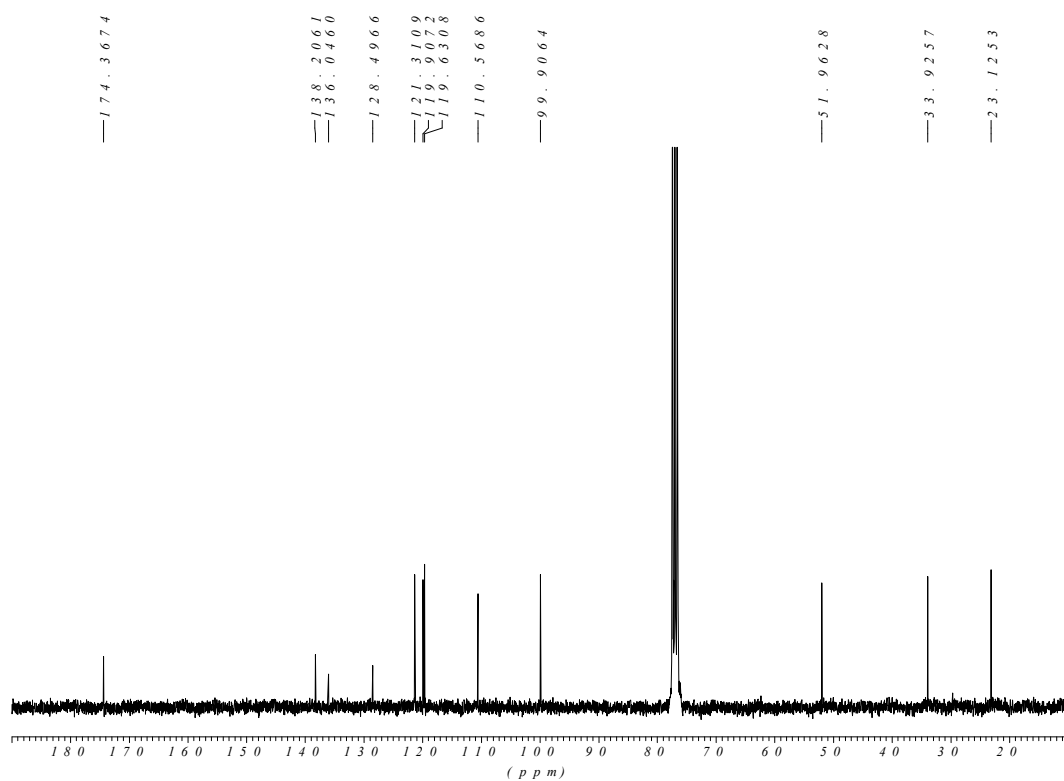
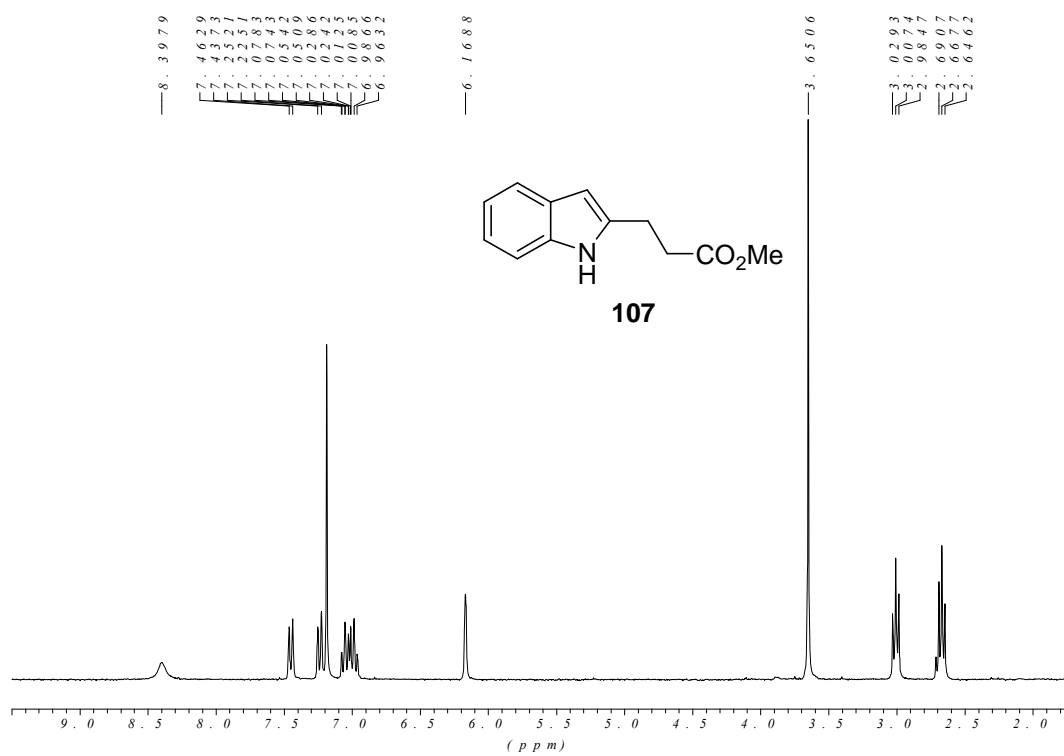


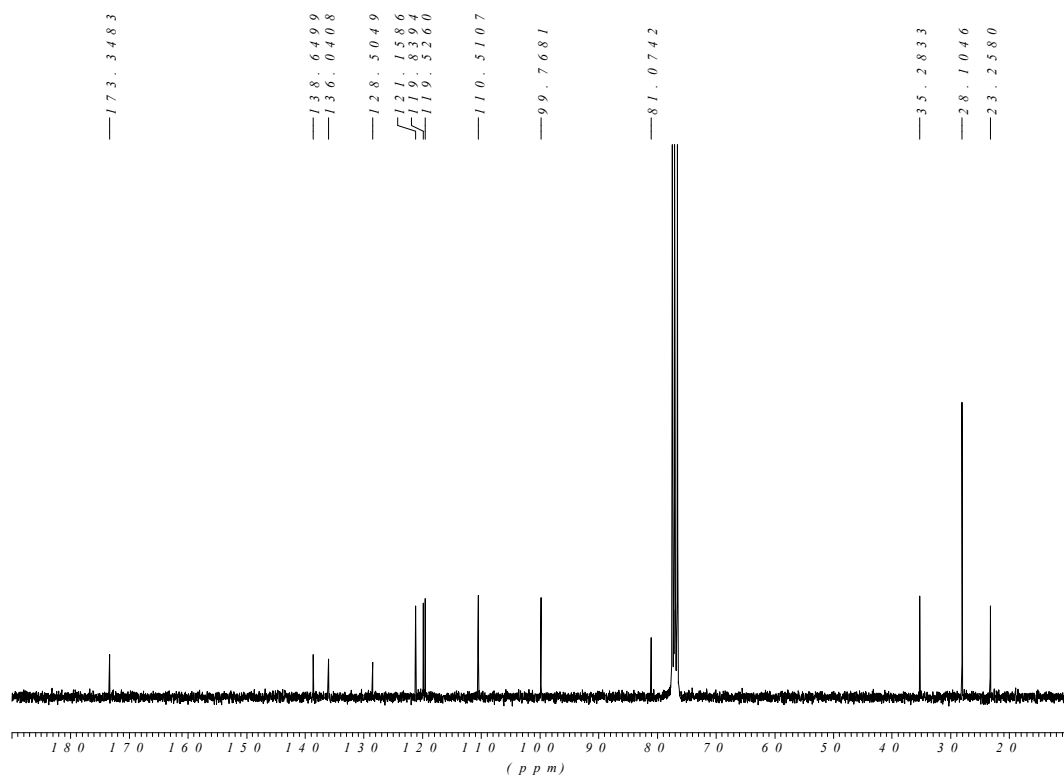
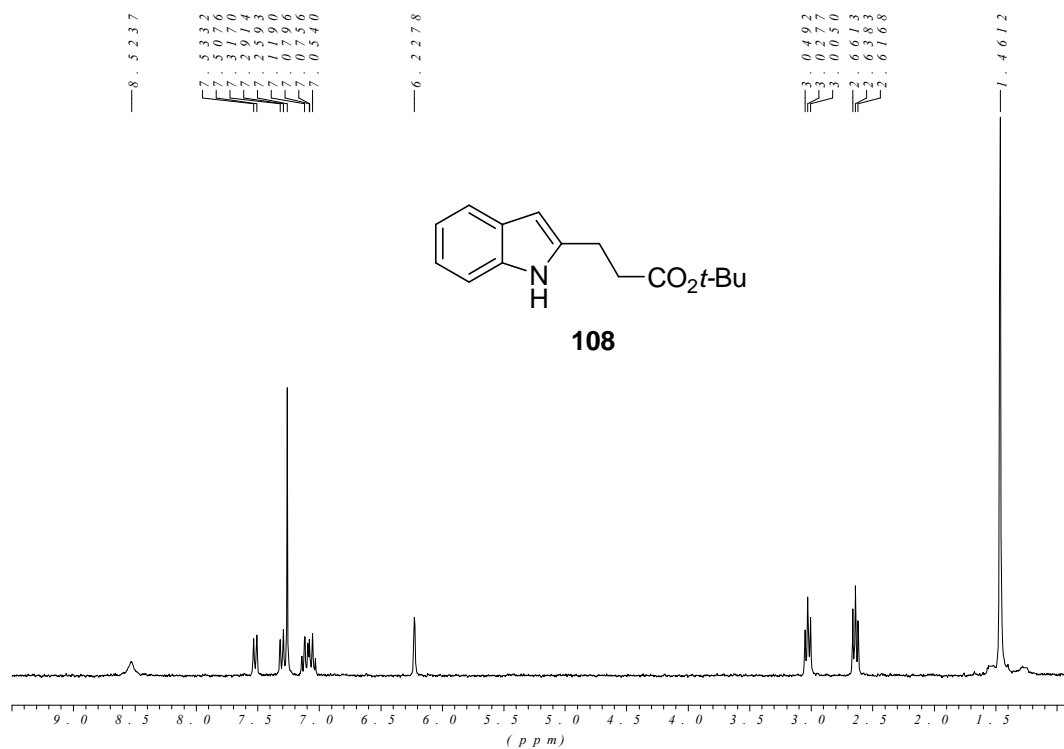


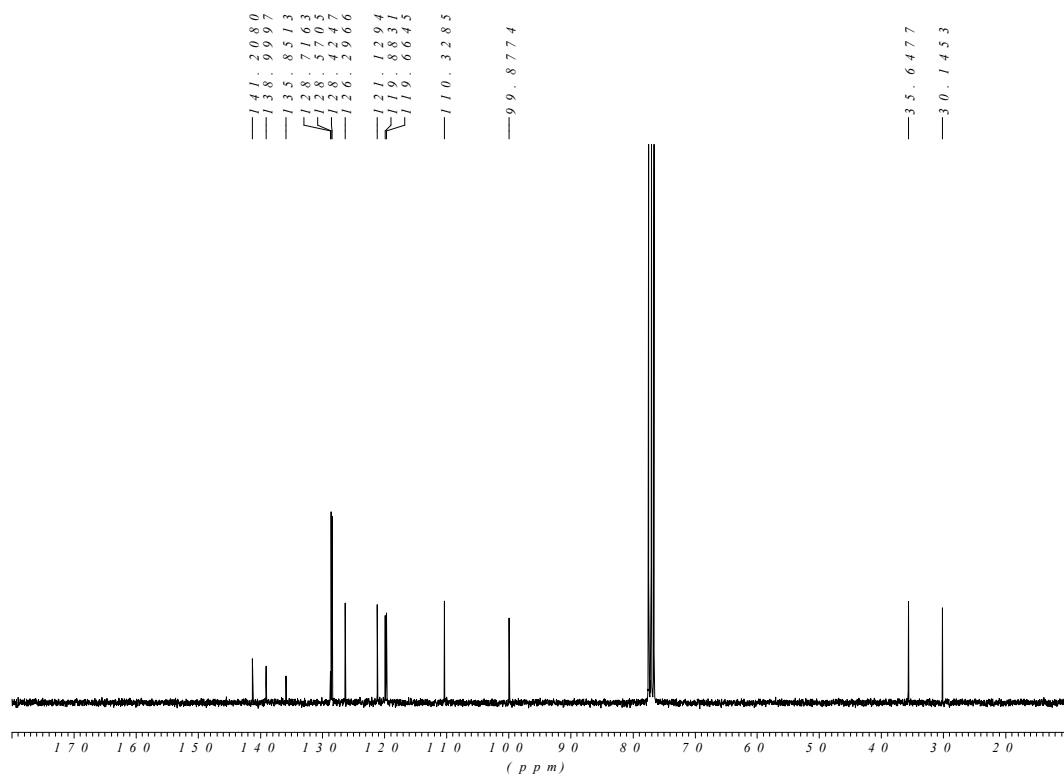
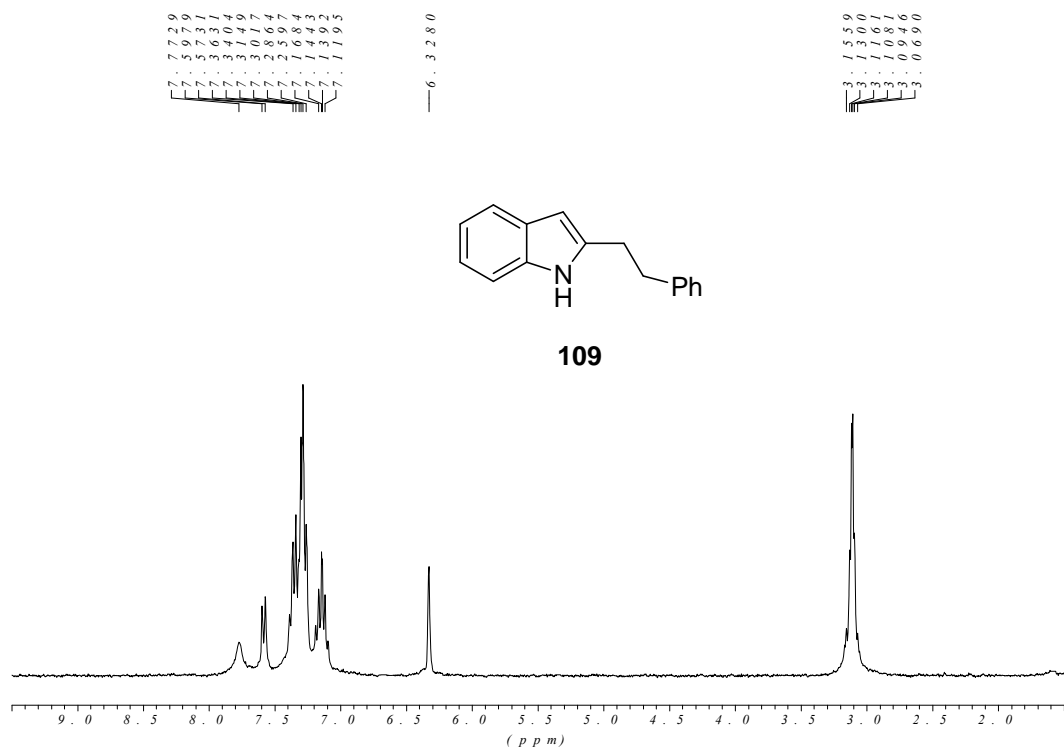


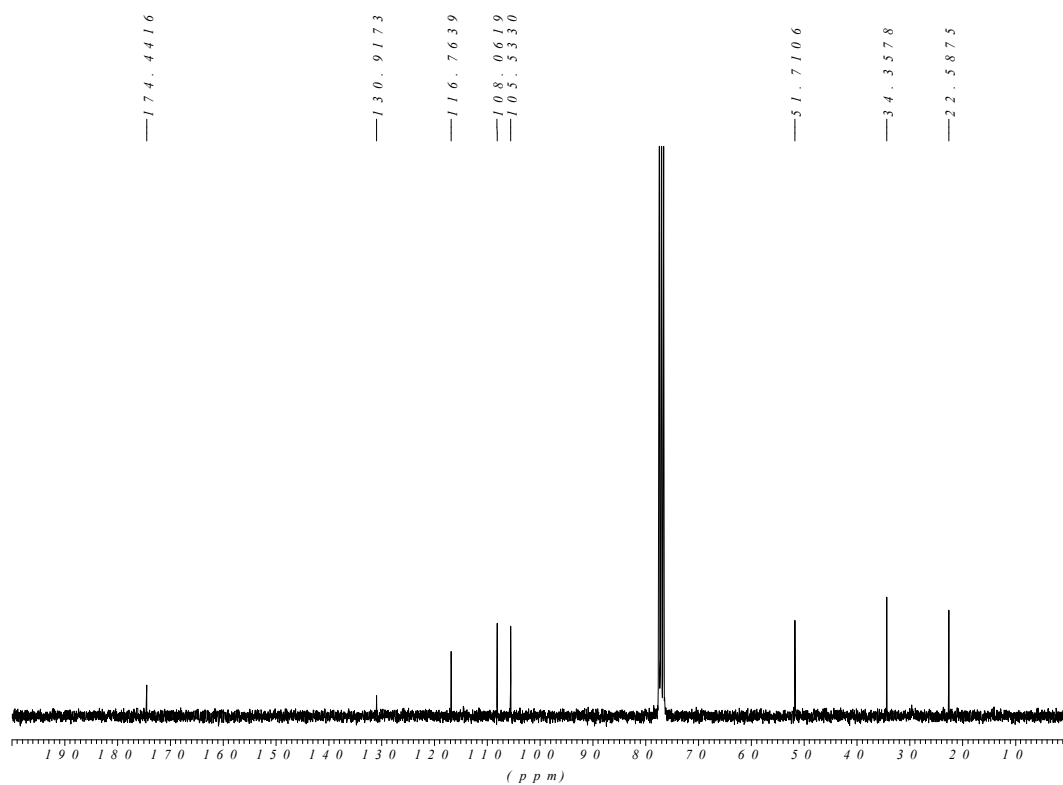
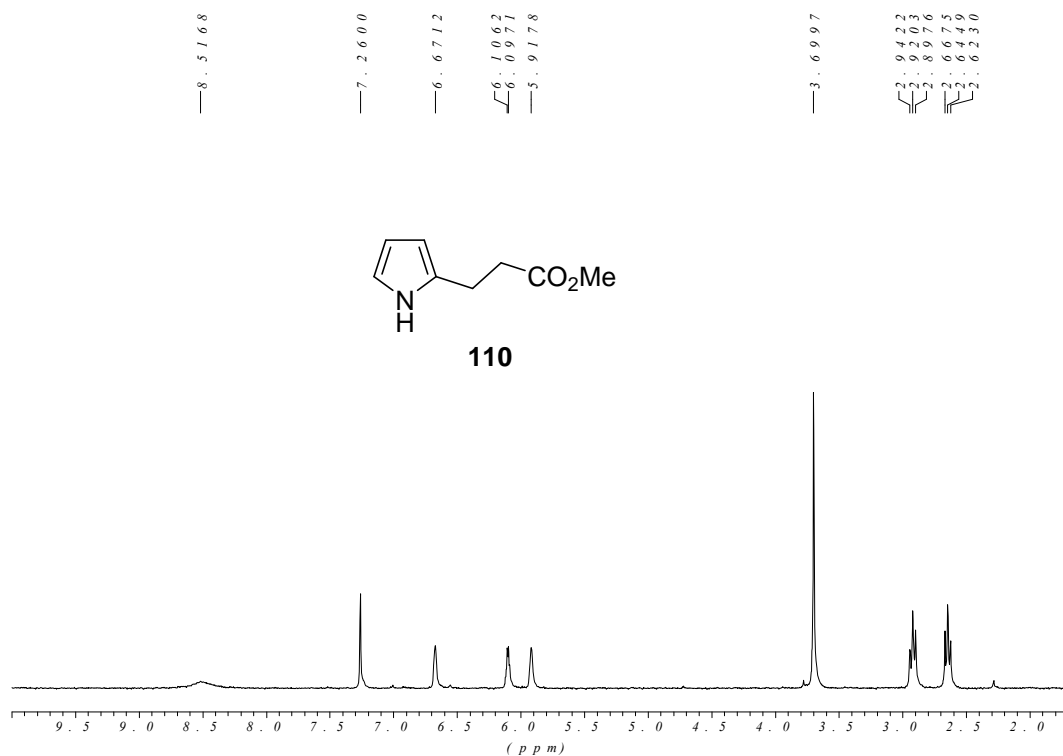


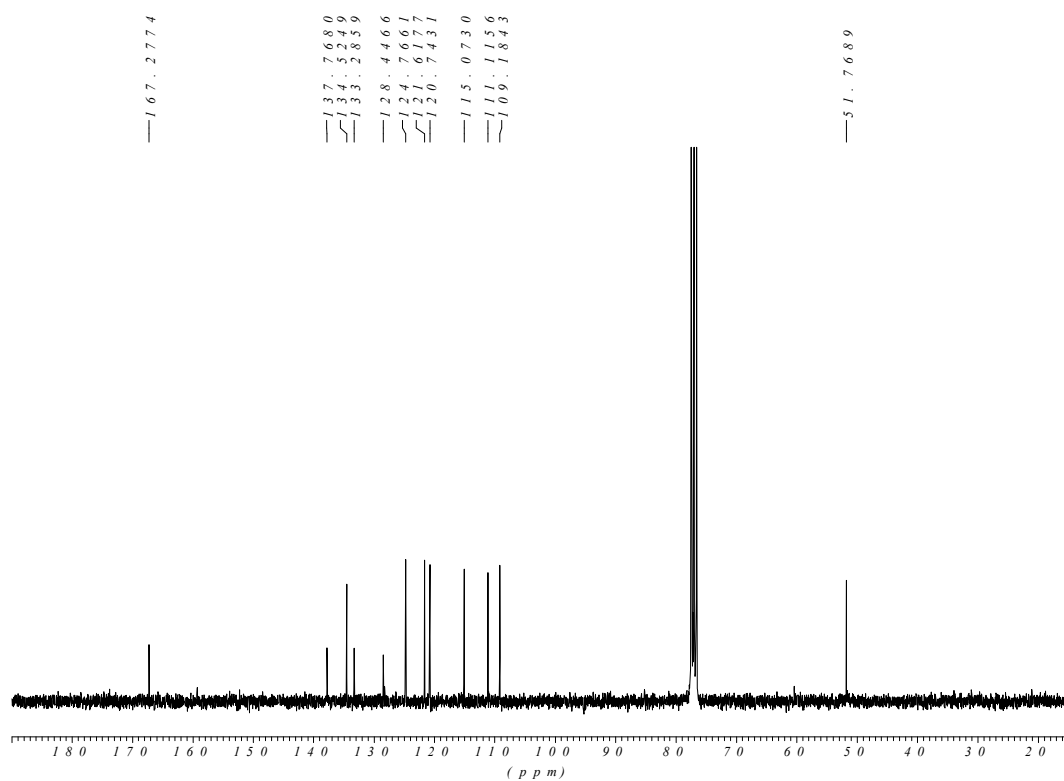
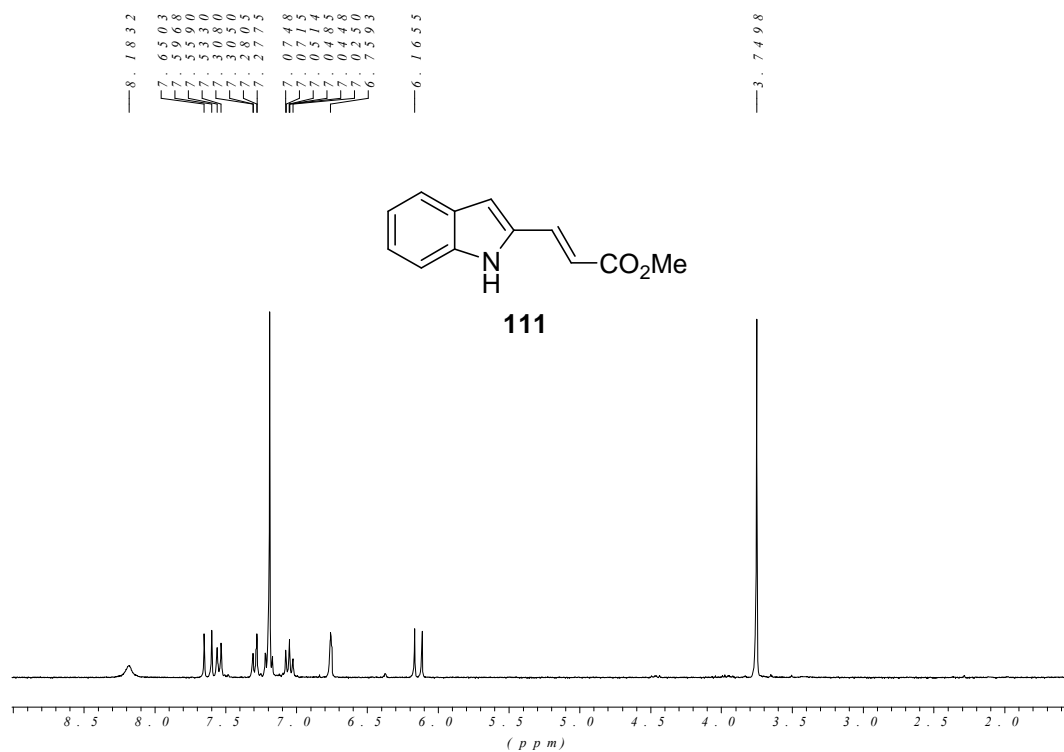


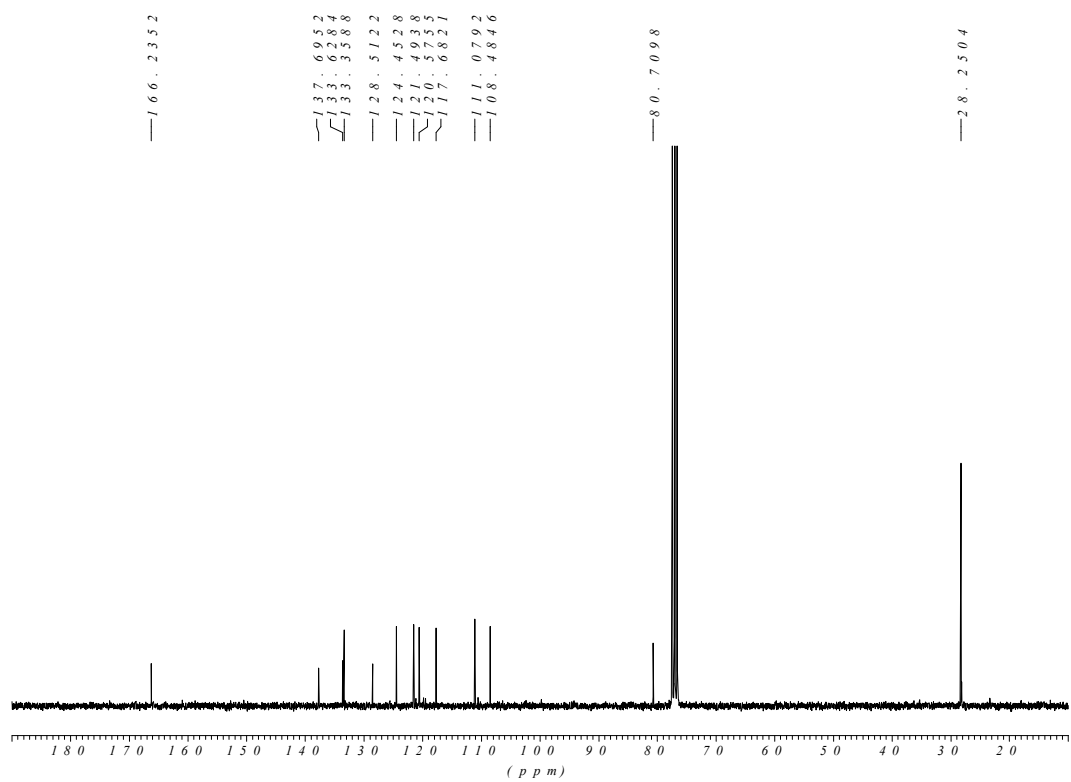
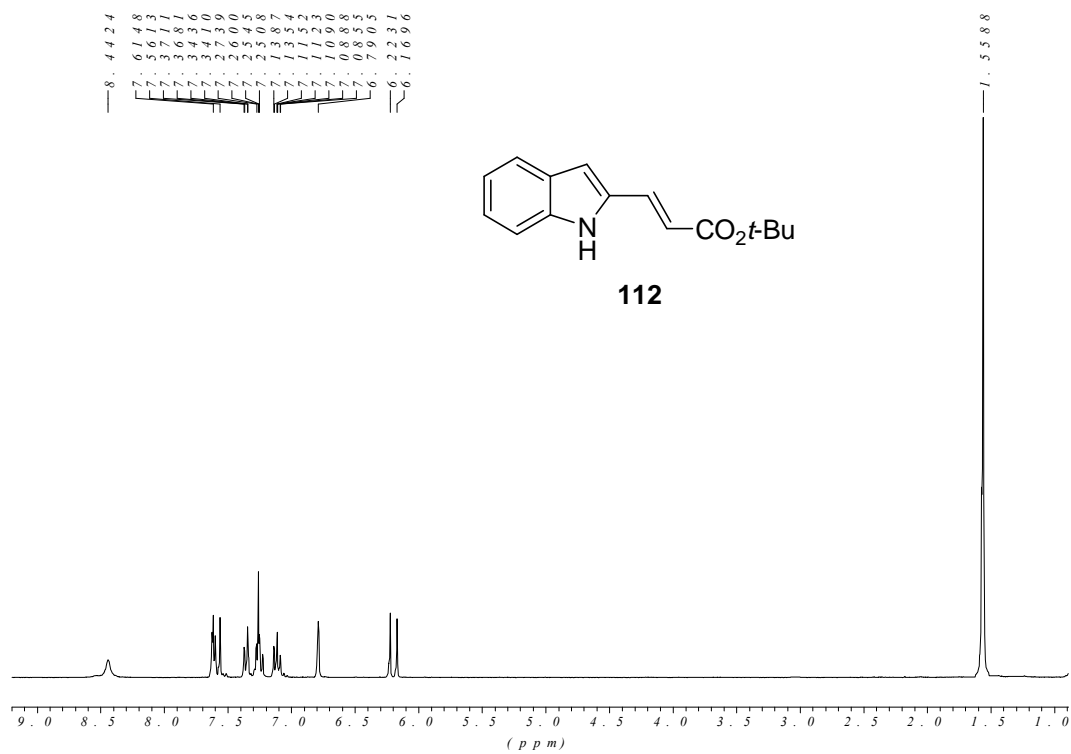


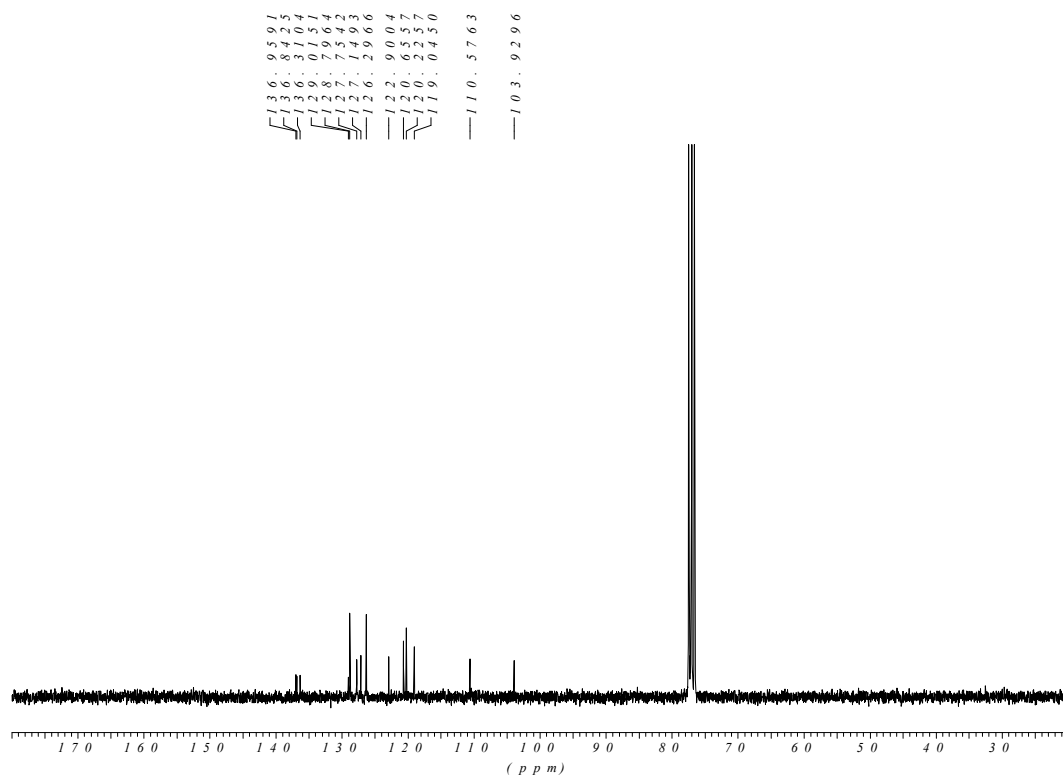
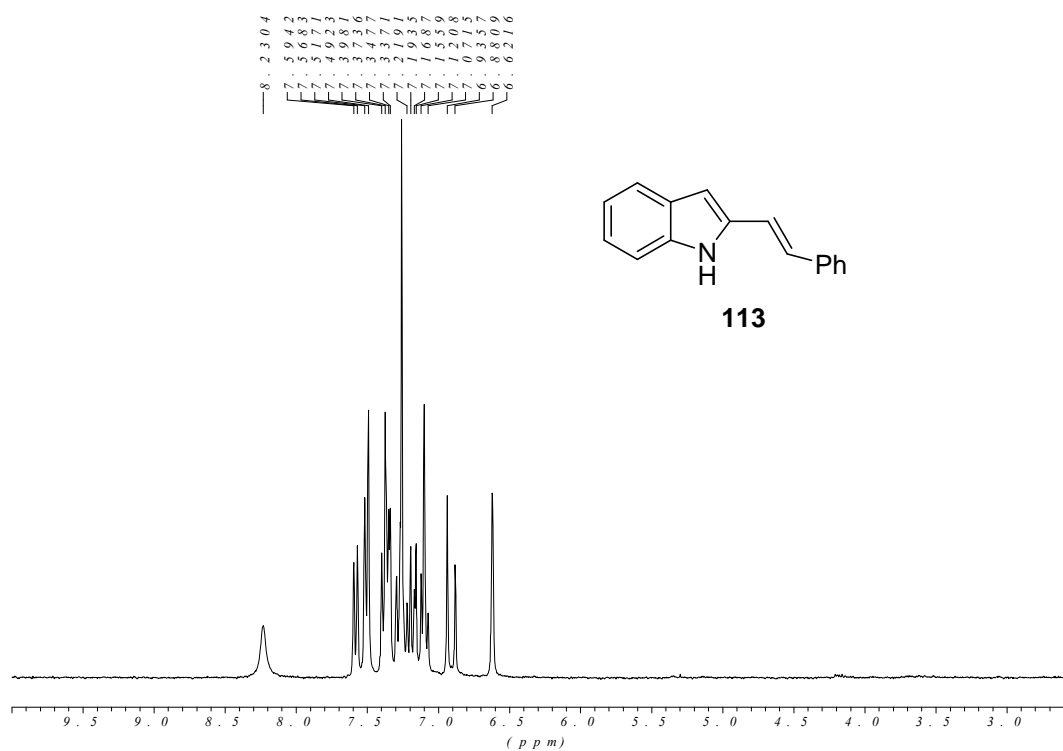


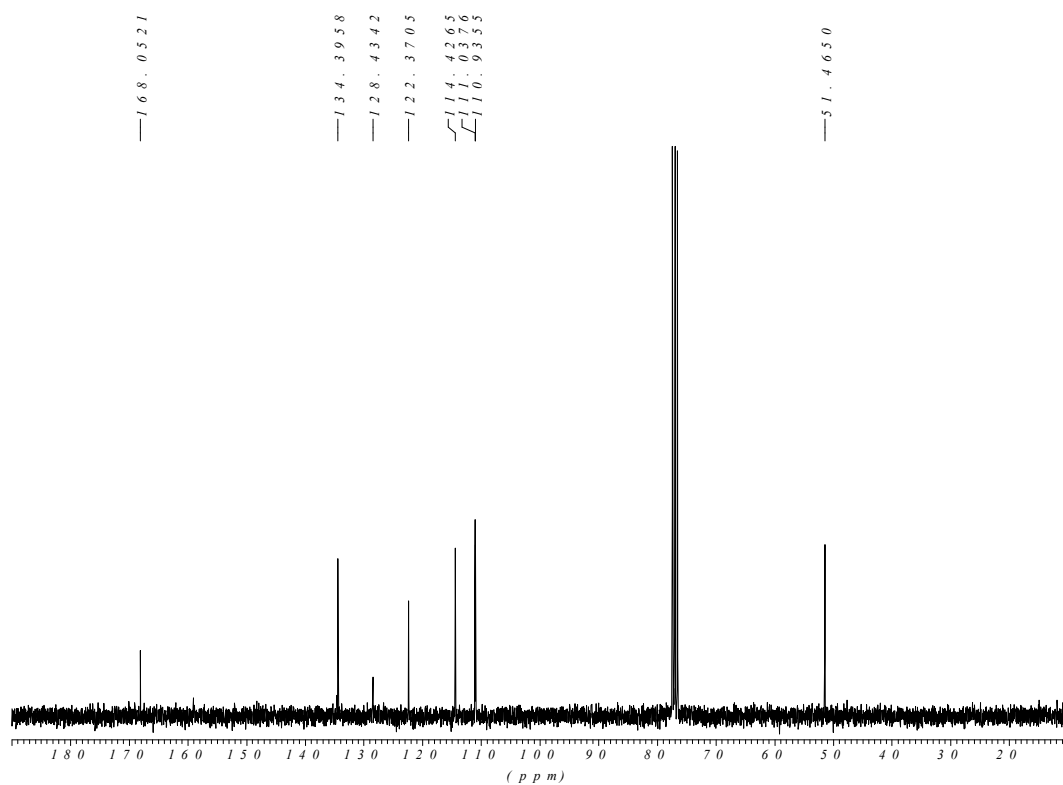
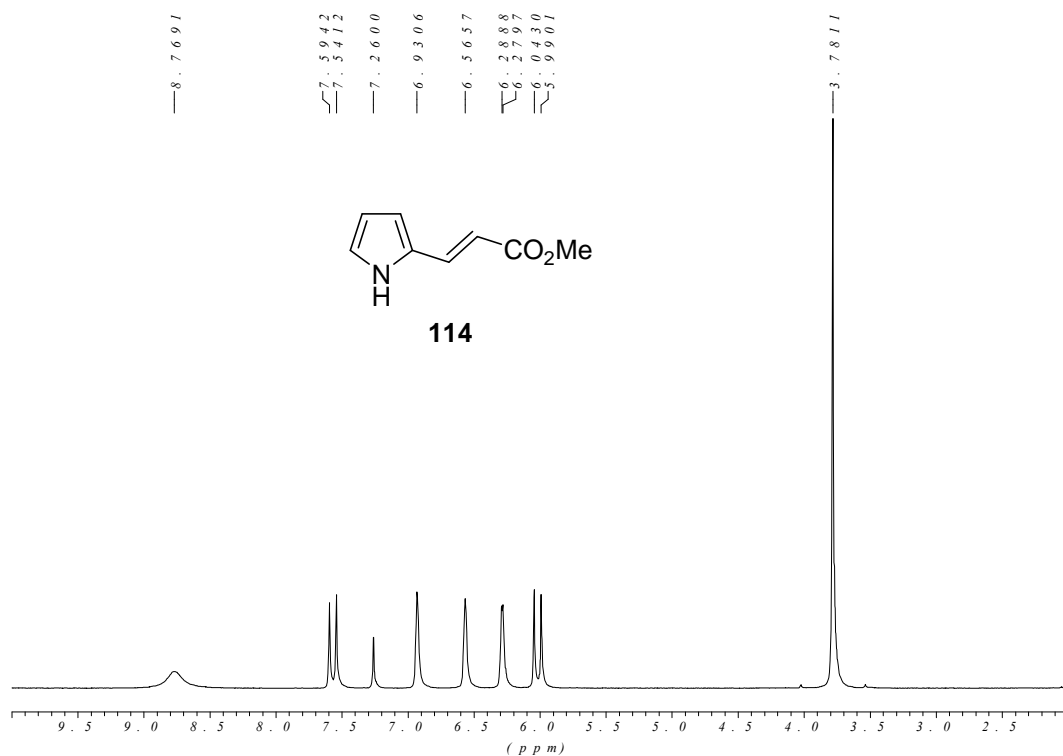


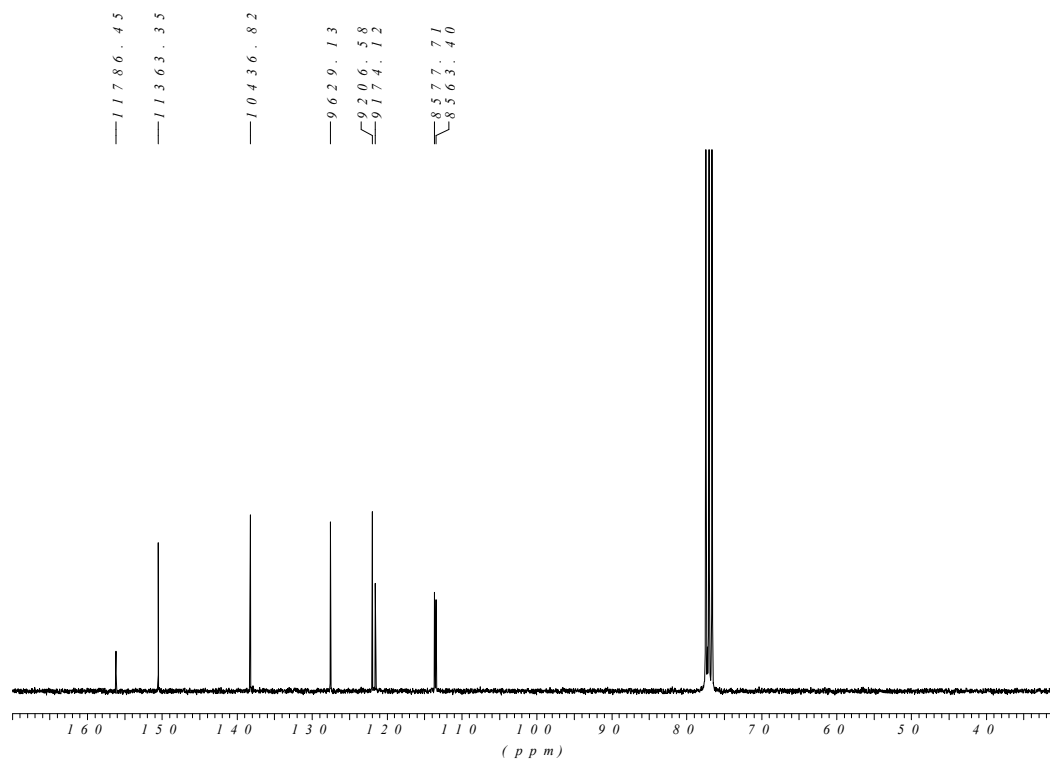
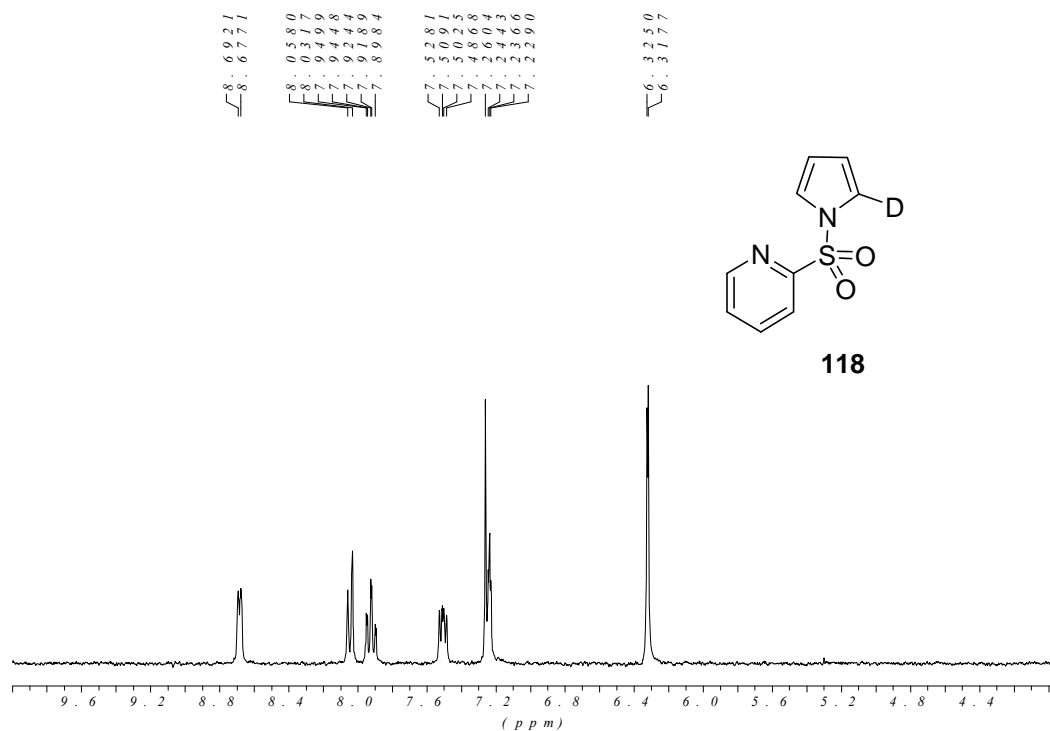


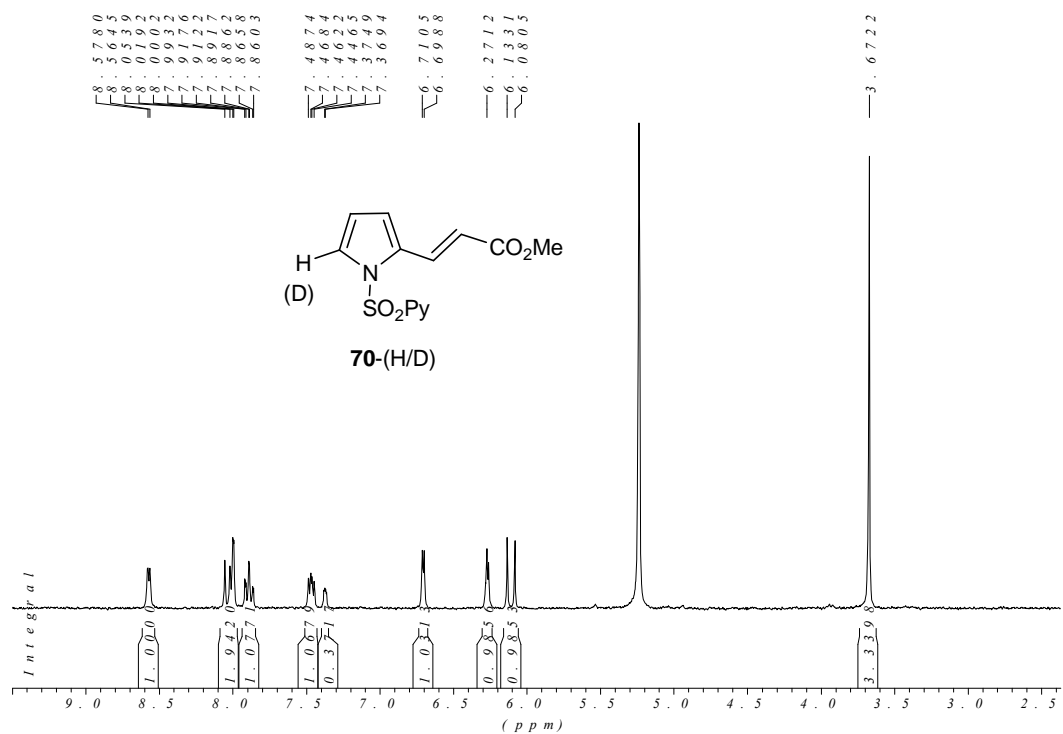
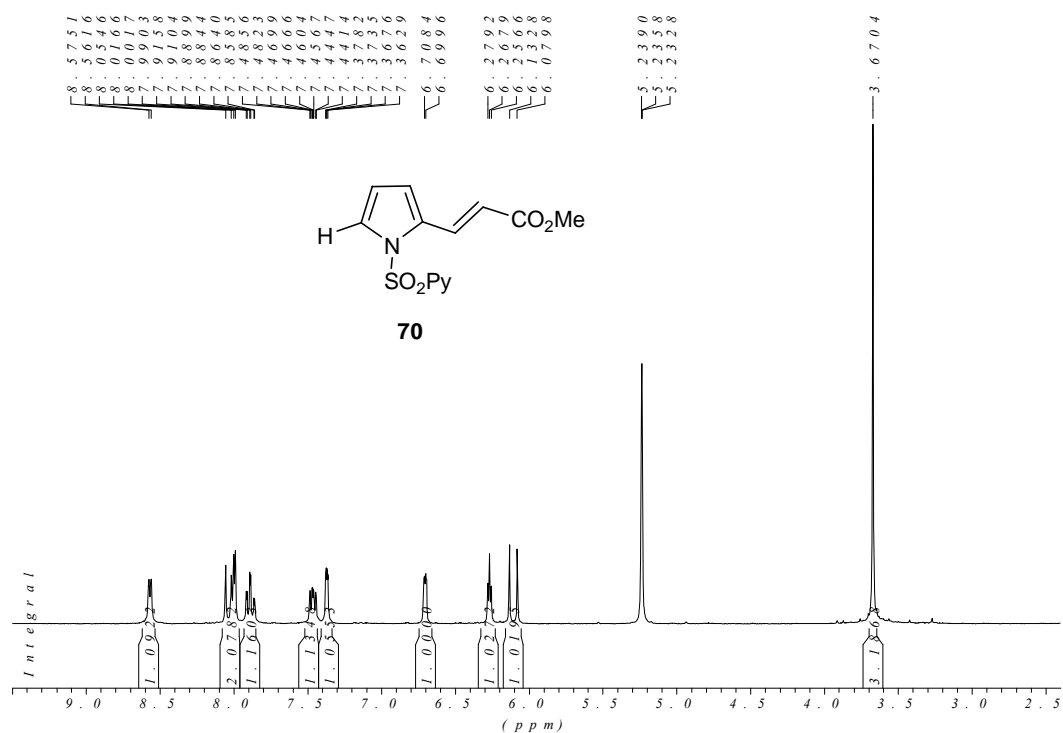


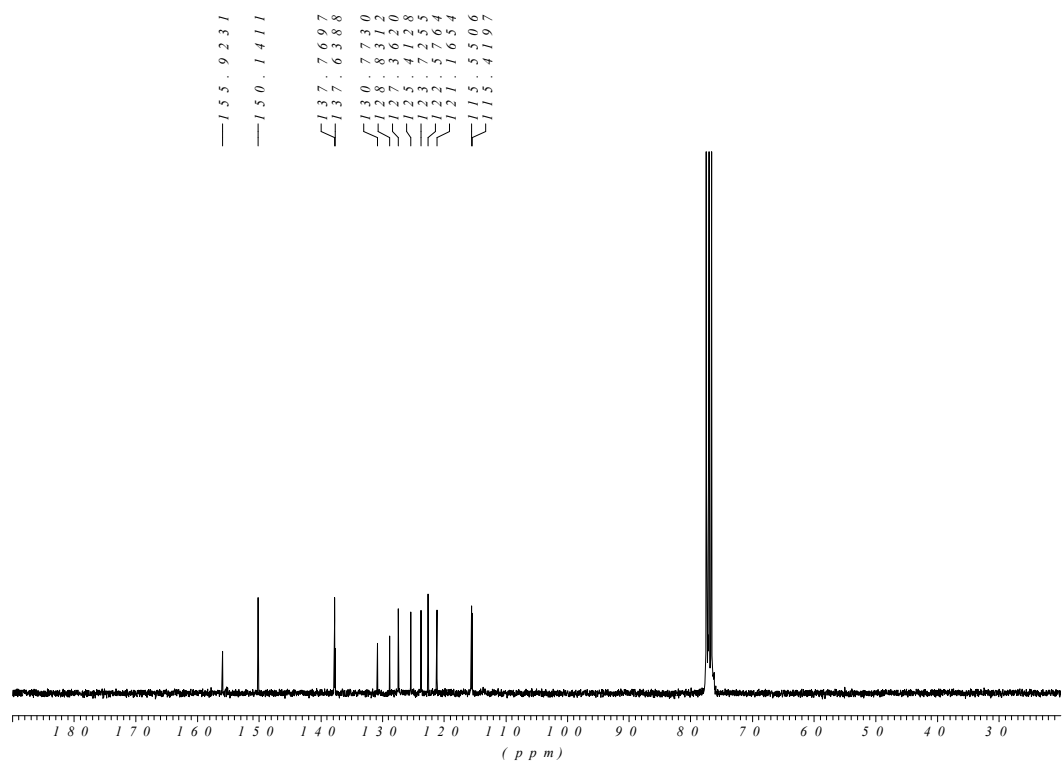
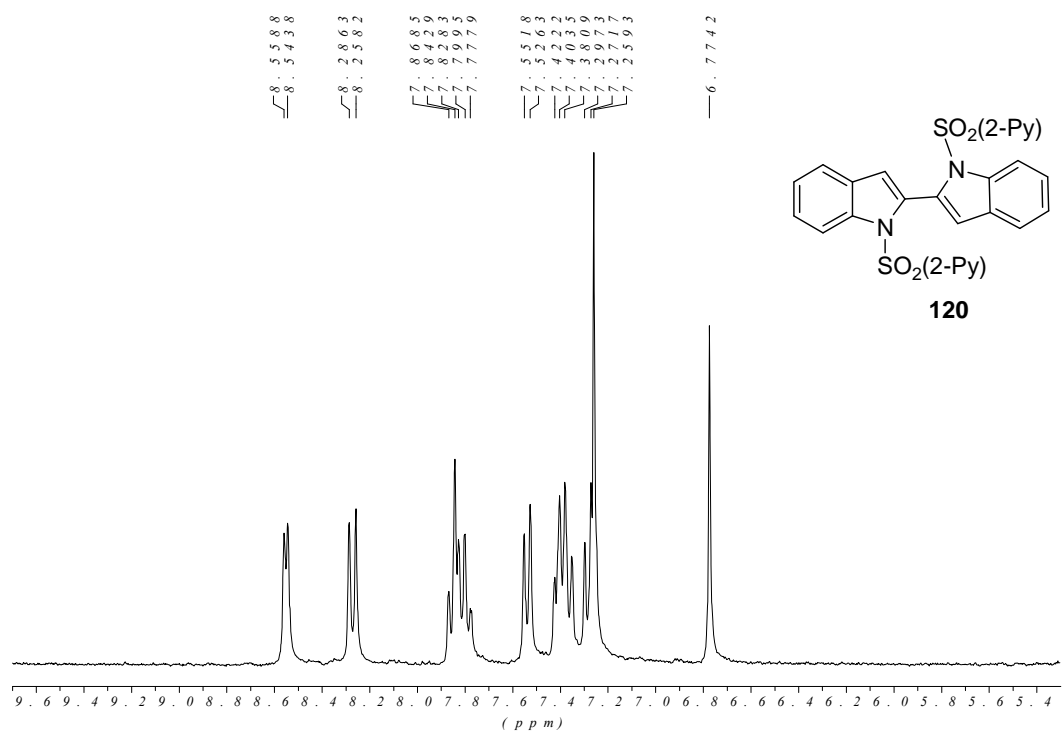


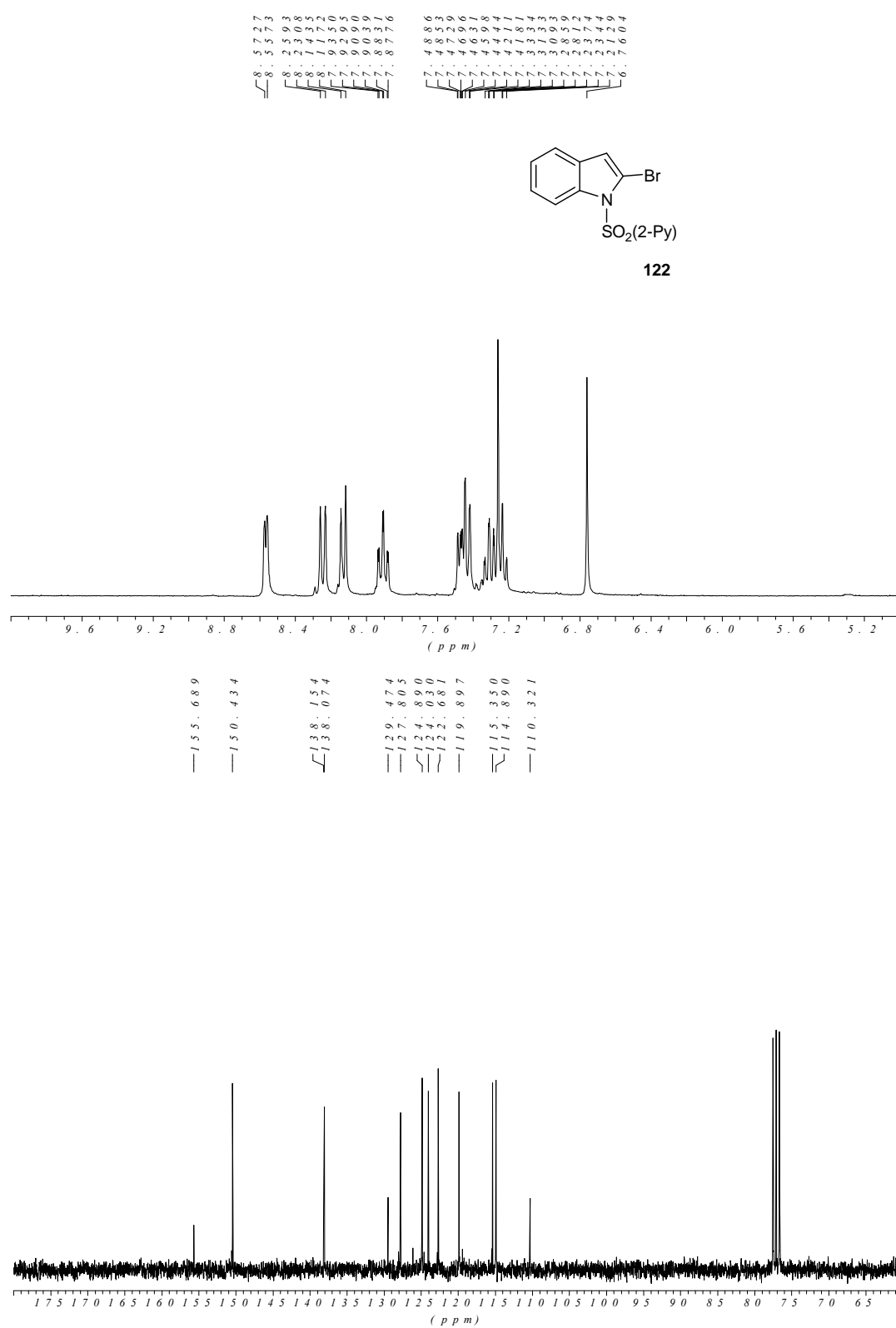






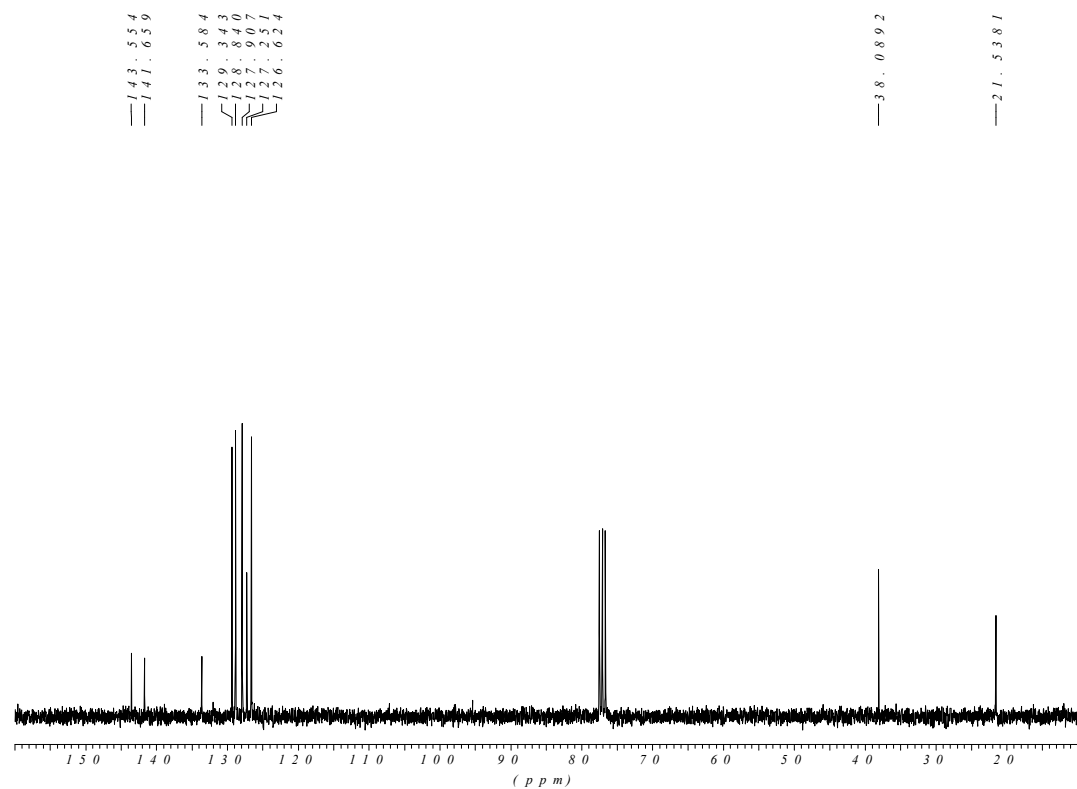
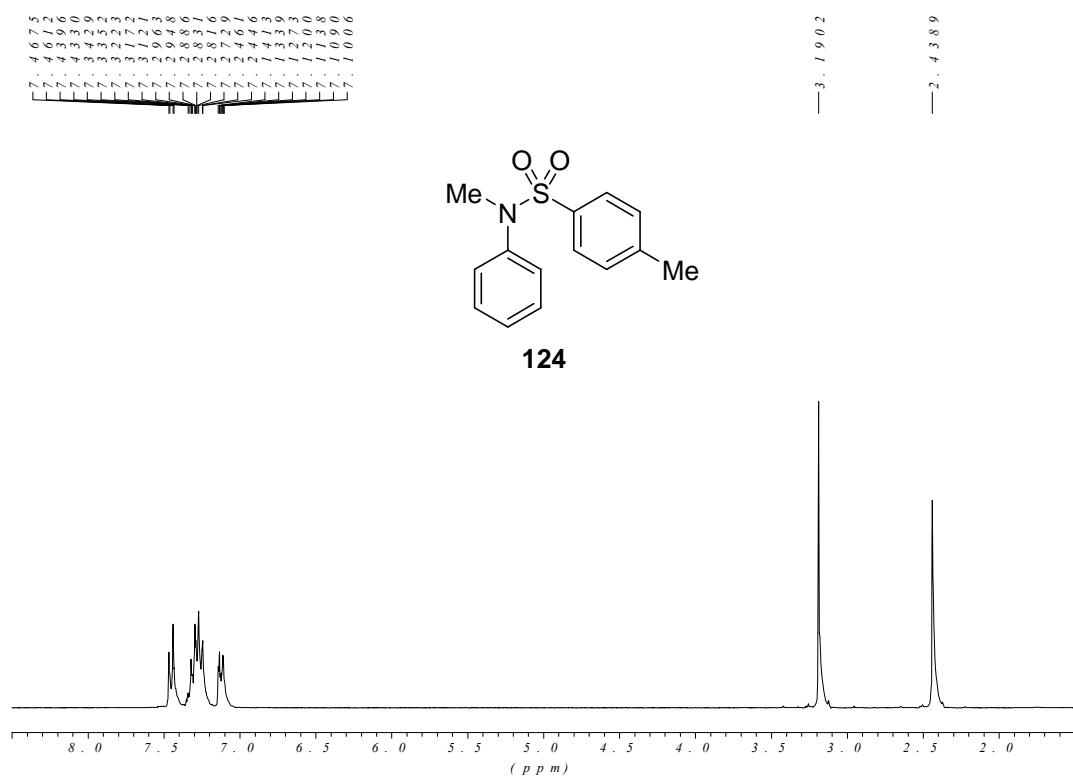


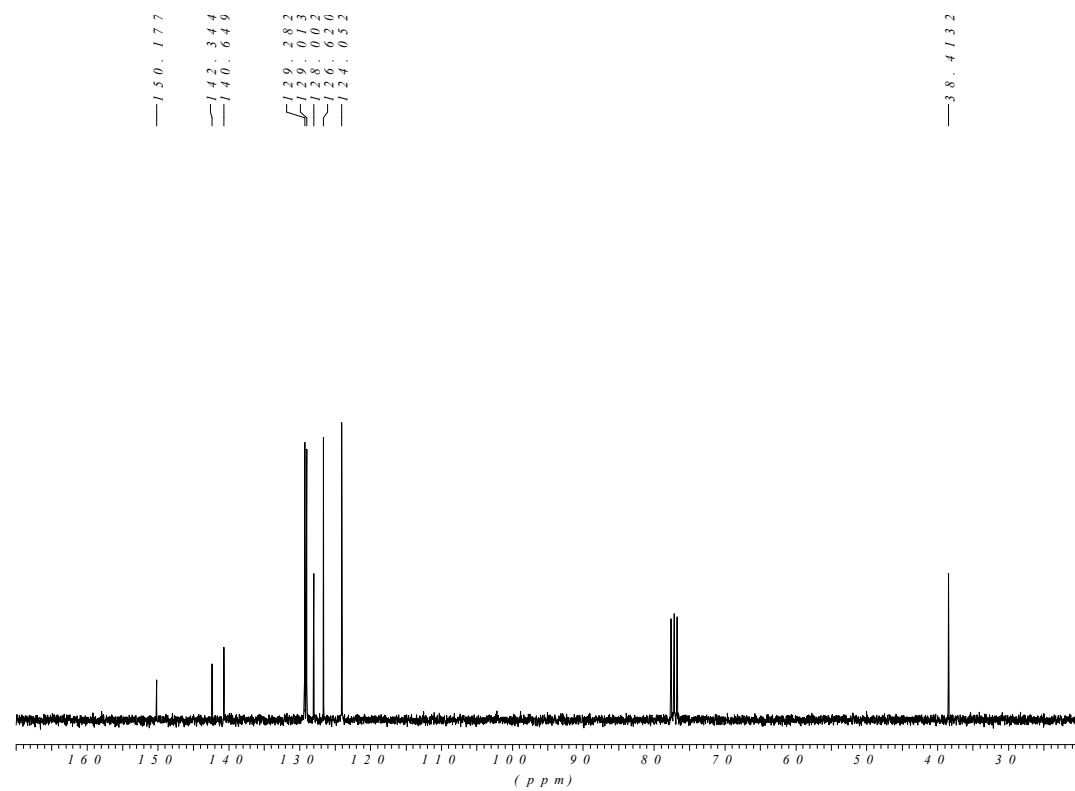
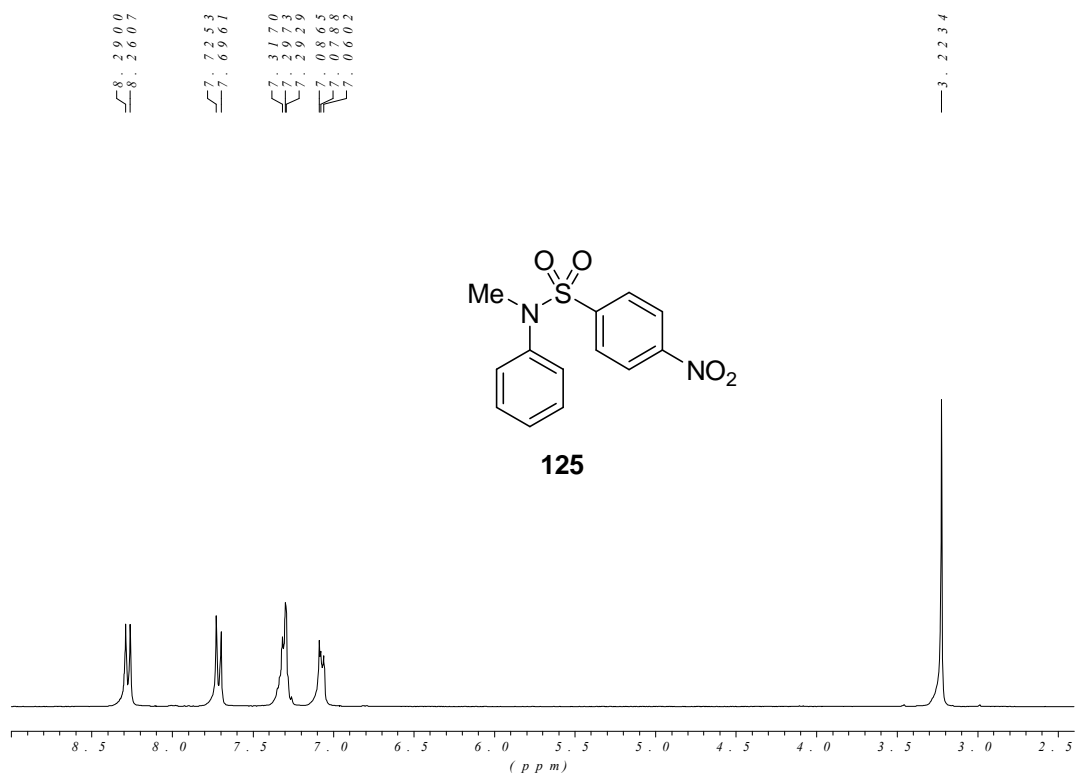


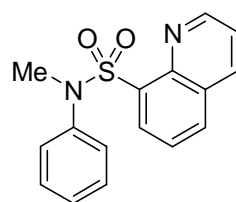


ANEXO III-B:

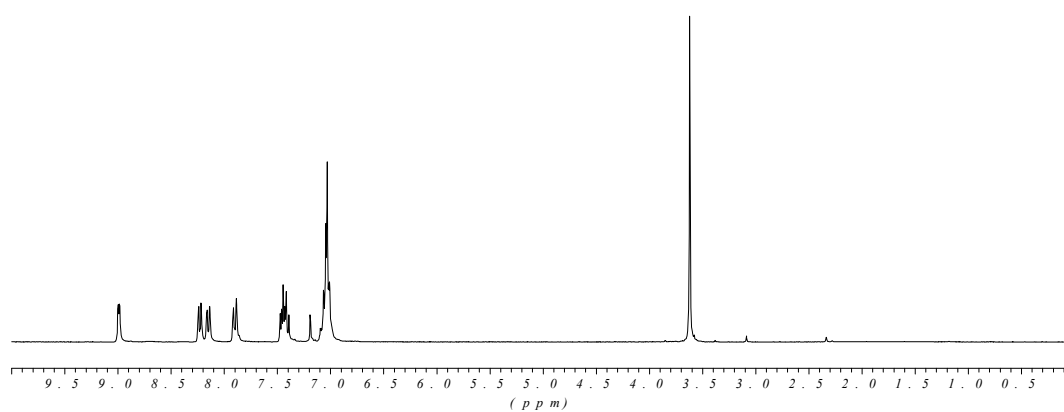
***ESPECTROS DE RESONANCIA DEL CAPÍTULO 3: REACCIÓN DE
ALQUENILACIÓN DE ANILINAS Y ARILALQUILAMINAS***





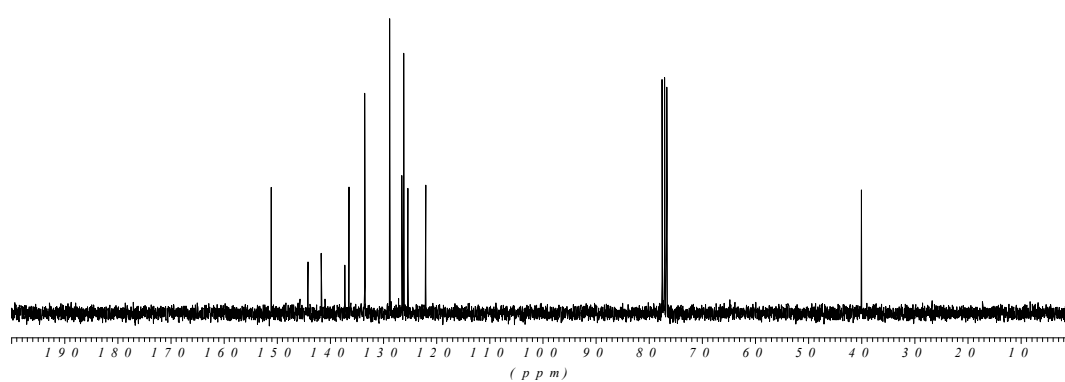


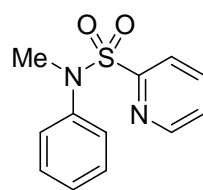
126



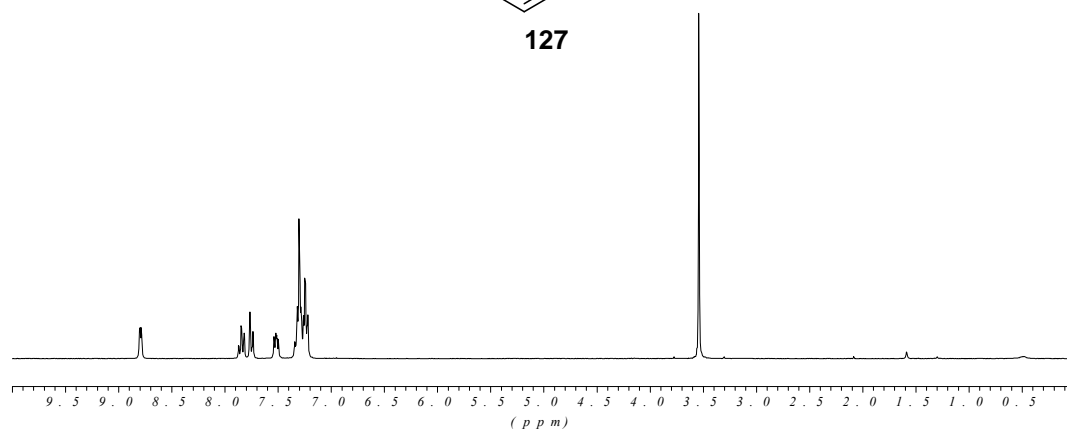
— 151.13
 — 144.18
 — 141.62
 — 137.23
 — 136.45
 — 133.51
 — 128.75
 — 126.56
 — 124.76
 — 125.36
 — 122.04

— 40.045

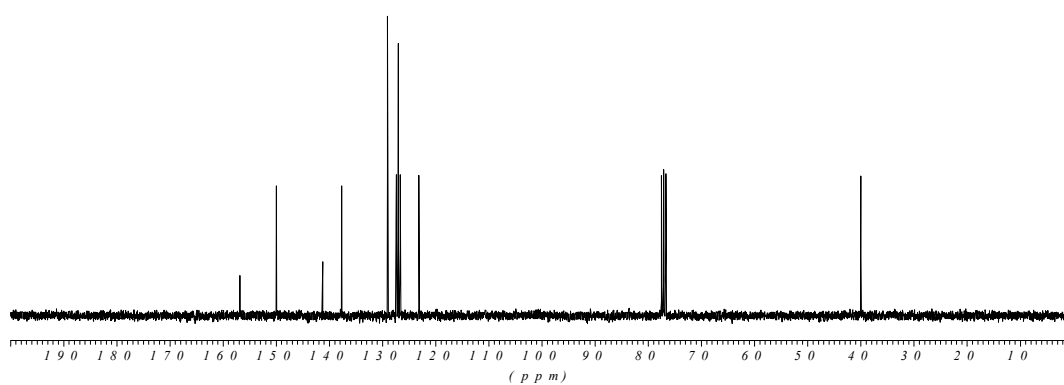


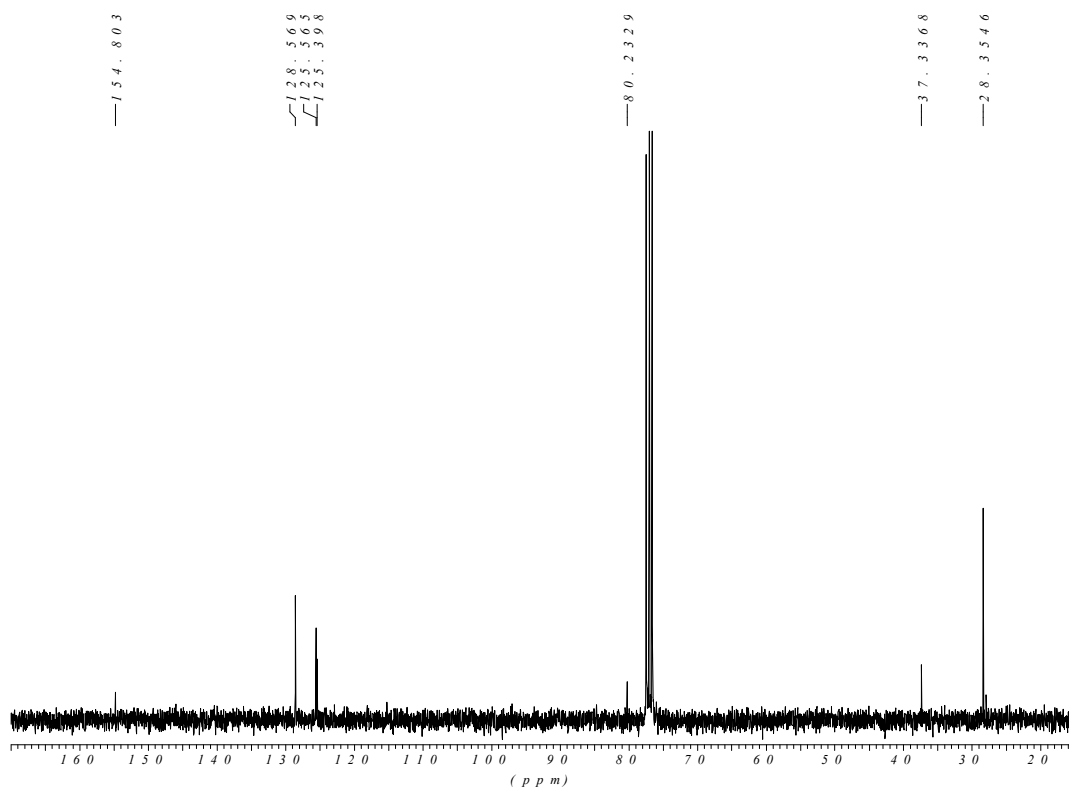
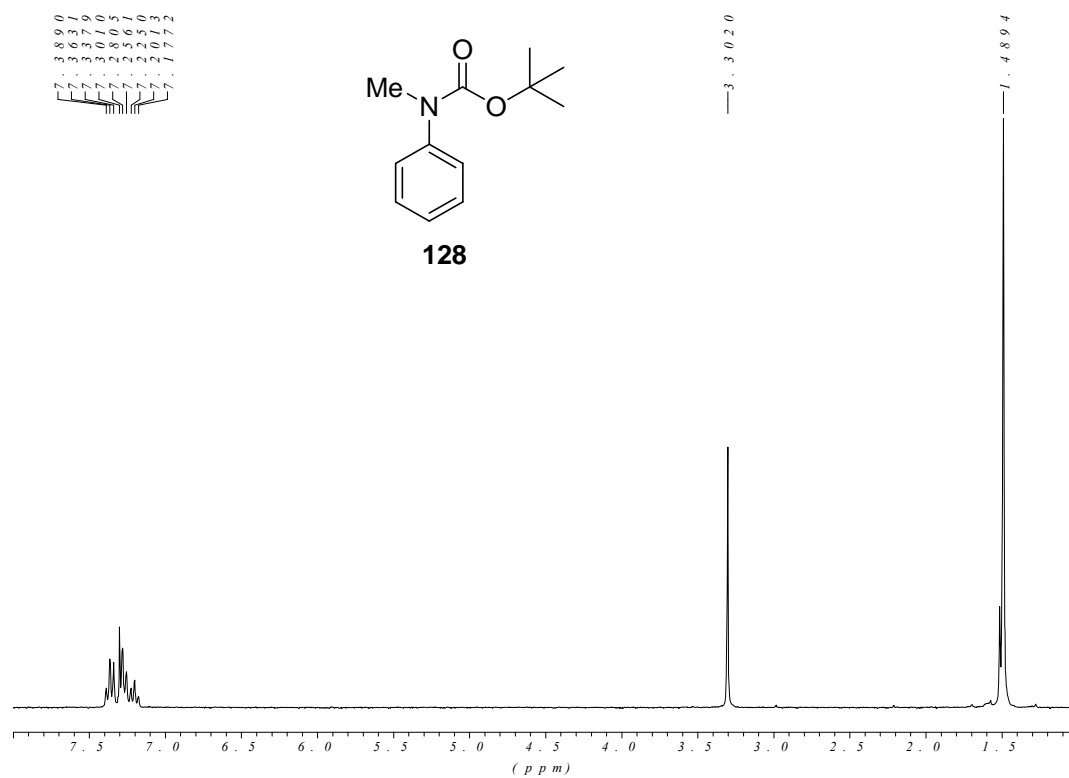


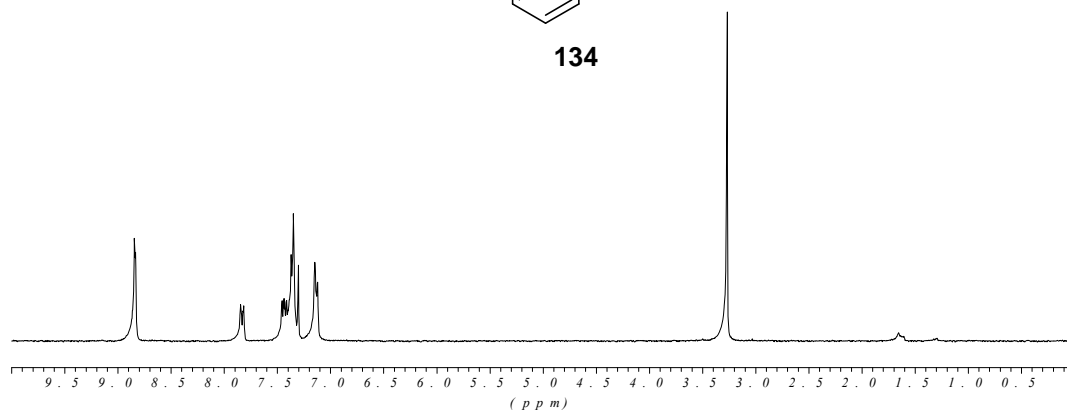
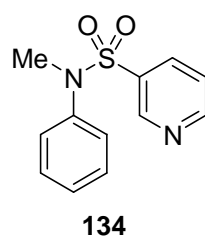
127



— 1.56, 80.4
 — 1.49, 93.1
 — 1.41, 28.0
 — 1.37, 71.7
 — 1.35, 71.5
 — 1.32, 71.5
 — 1.27, 0.25
 — 1.26, 0.82
 — 1.23, 1.55
 — 3.9, 96.23

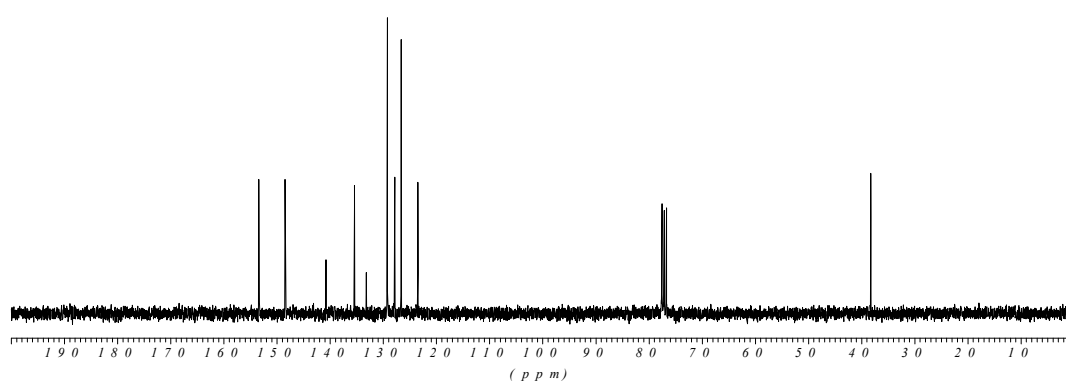


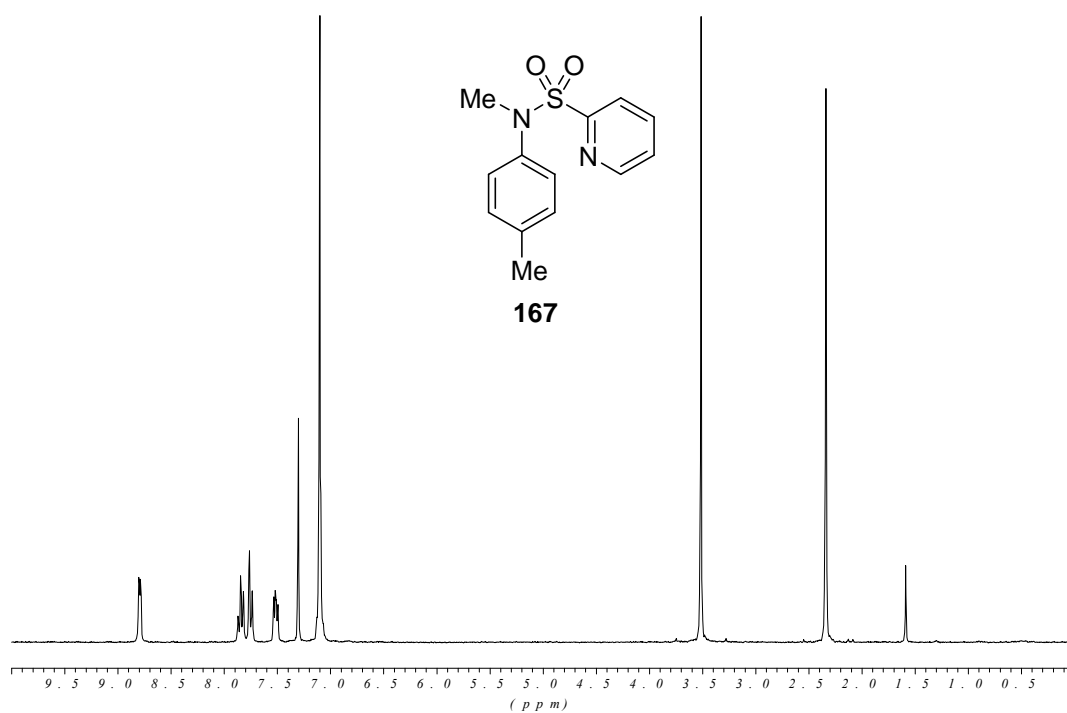




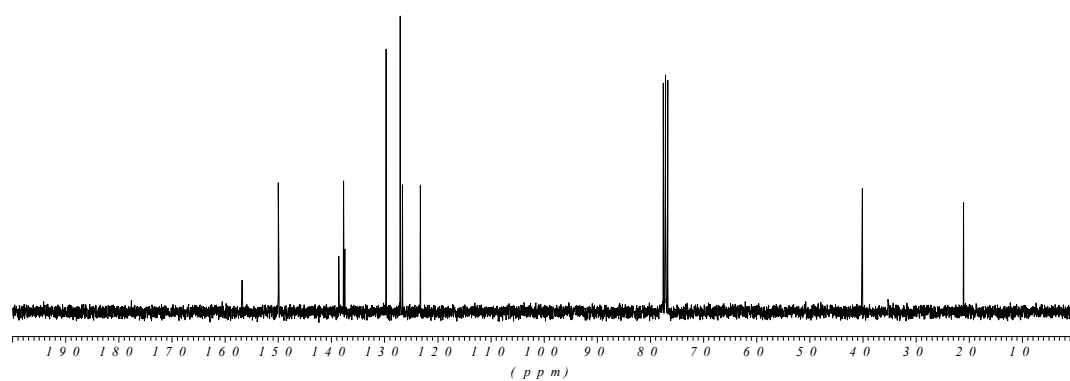
— 153.37
 — 148.43
 — 140.77
 — 135.42
 — 133.20
 — 129.20
 — 127.86
 — 126.03
 — 123.47

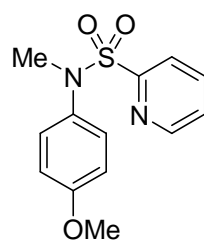
— 38.253



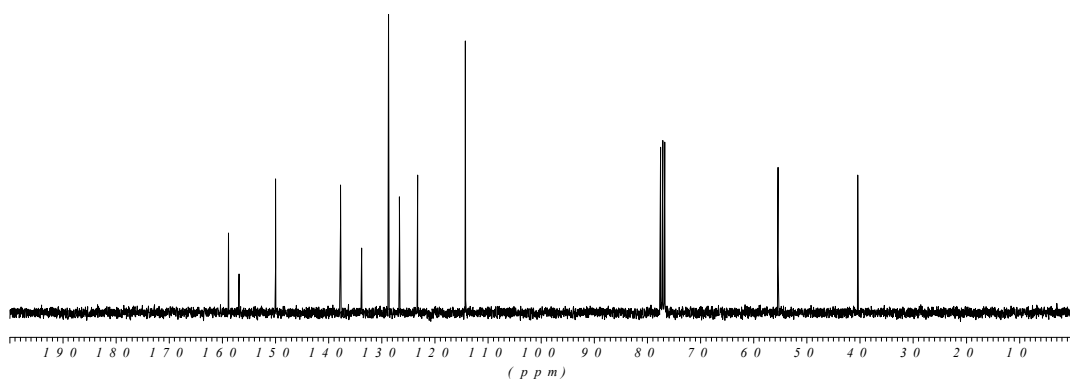
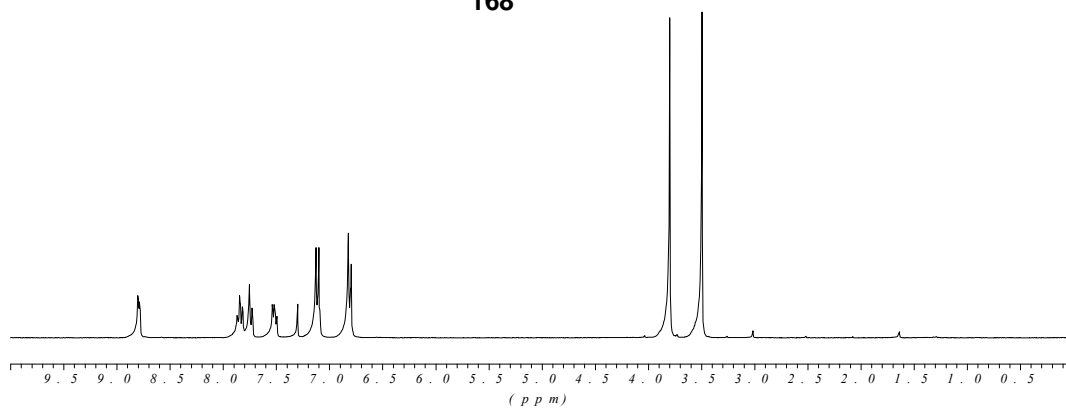


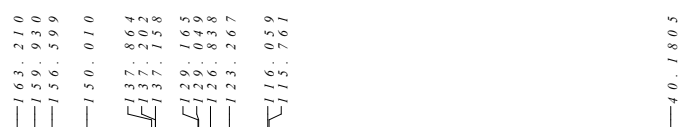
— 1 5 6 . 8 4 6 .
 — 1 4 9 . 9 4 4
 — 1 3 8 . 5 8 4 .
 — 1 3 7 . 2 0 4 .
 — 1 3 7 . 5 0 0 .
 — 1 2 9 . 6 8 9 .
 — 1 2 7 . 0 1 2 .
 — 1 2 6 . 8 4 2 .
 — 1 2 3 . 2 4 5 .
 — 4 0 . 1 5 1 4
 — 2 1 . 0 5 2 5

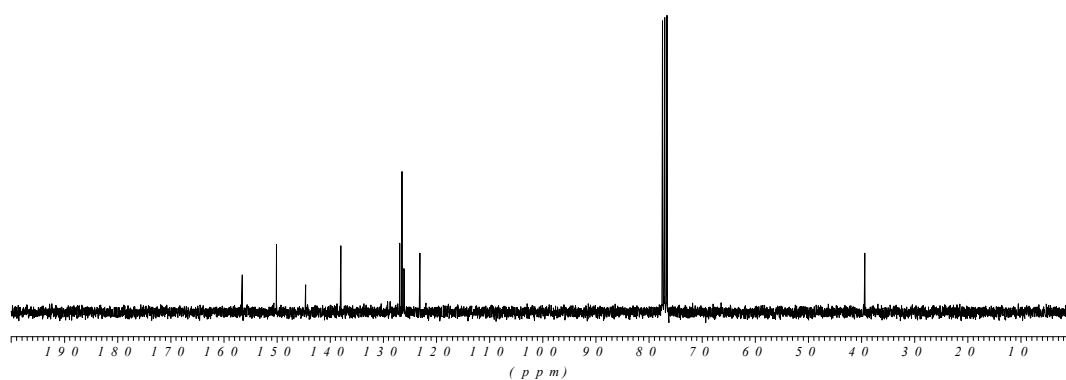
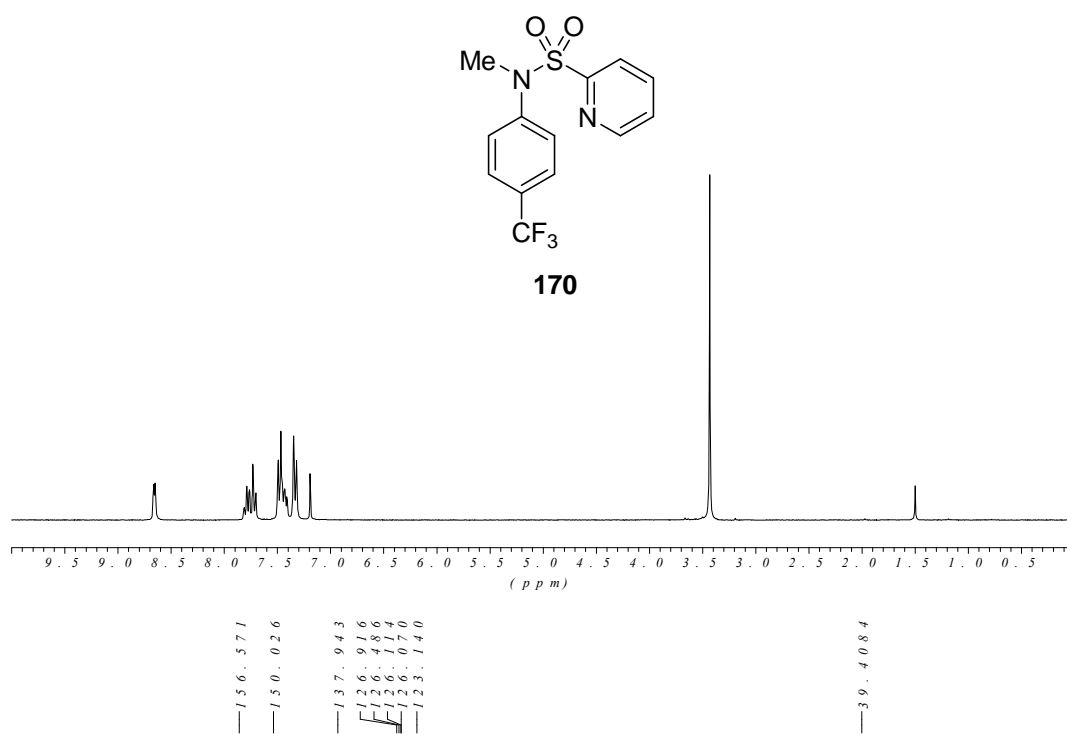


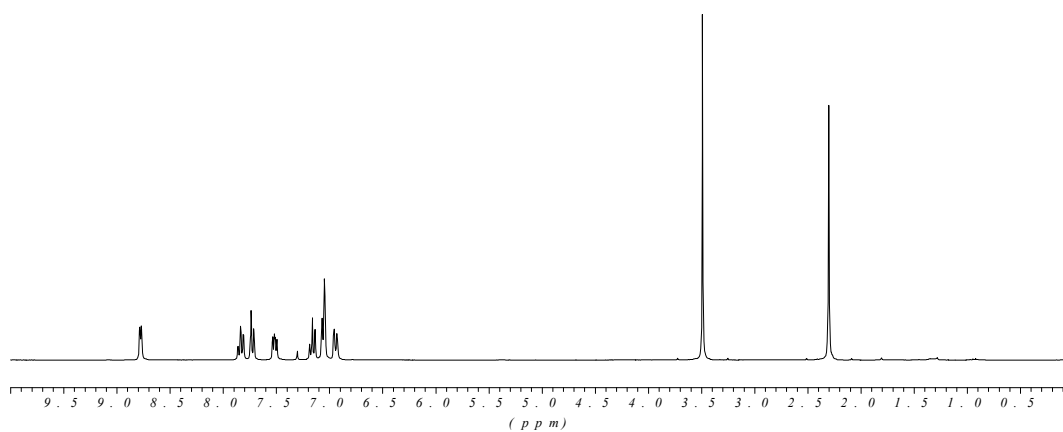
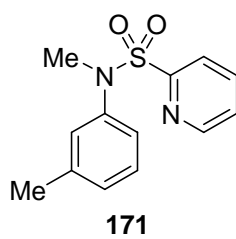


168

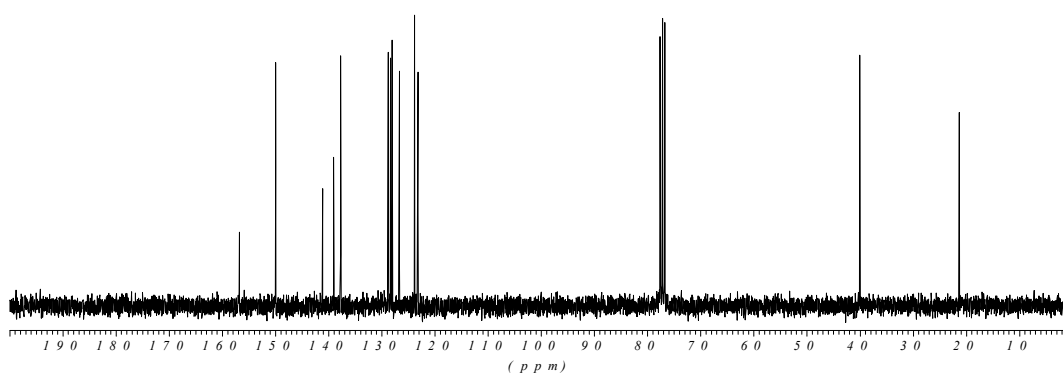


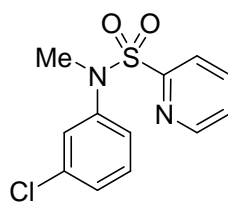




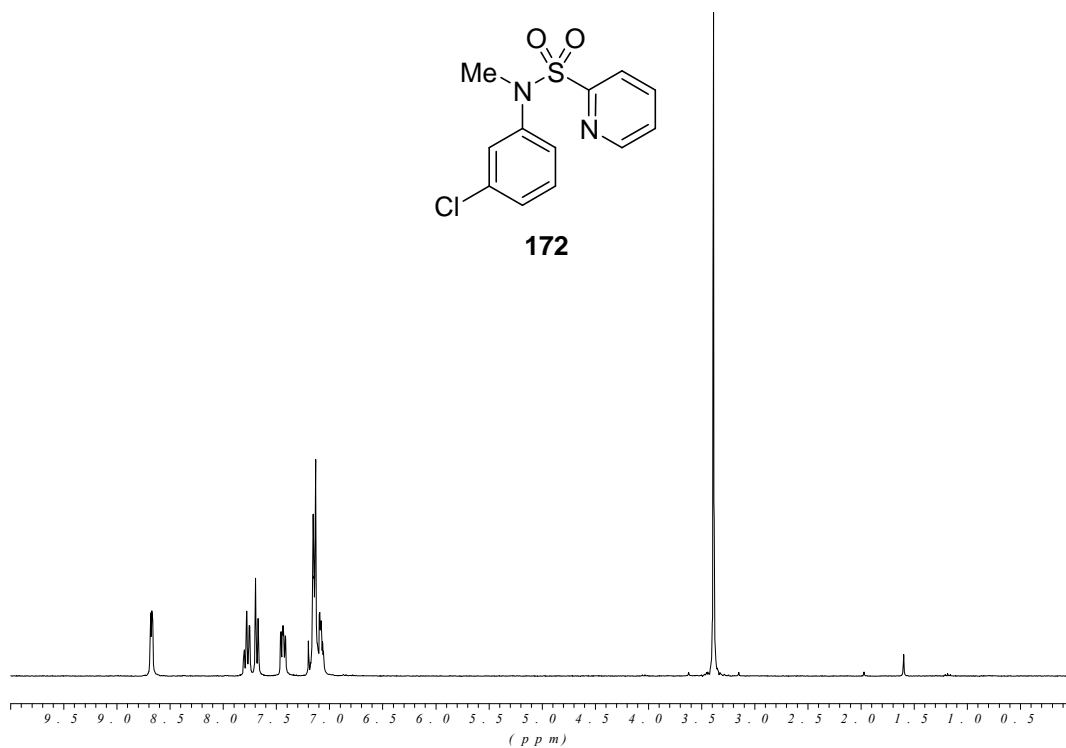


¹³C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 171. The x-axis is labeled in ppm from 190 to 10. The spectrum shows several peaks in the aromatic region (120-156 ppm), a triplet at 77 ppm (CDCl₃), and peaks at 40 and 21 ppm.



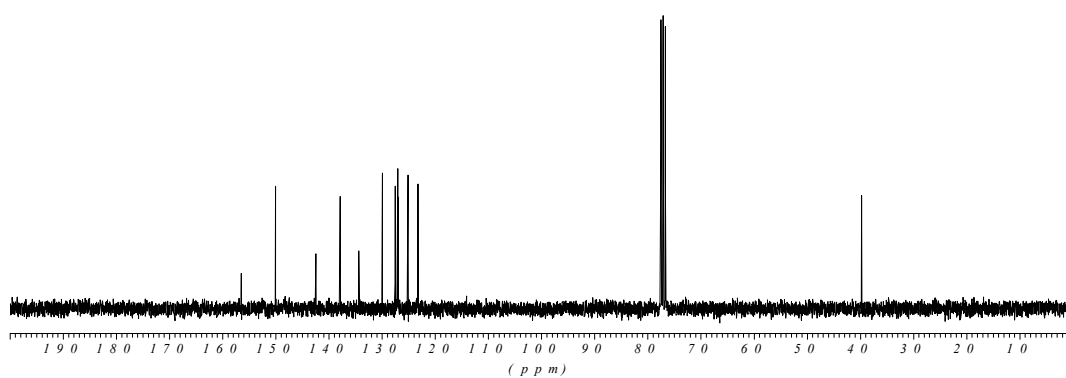


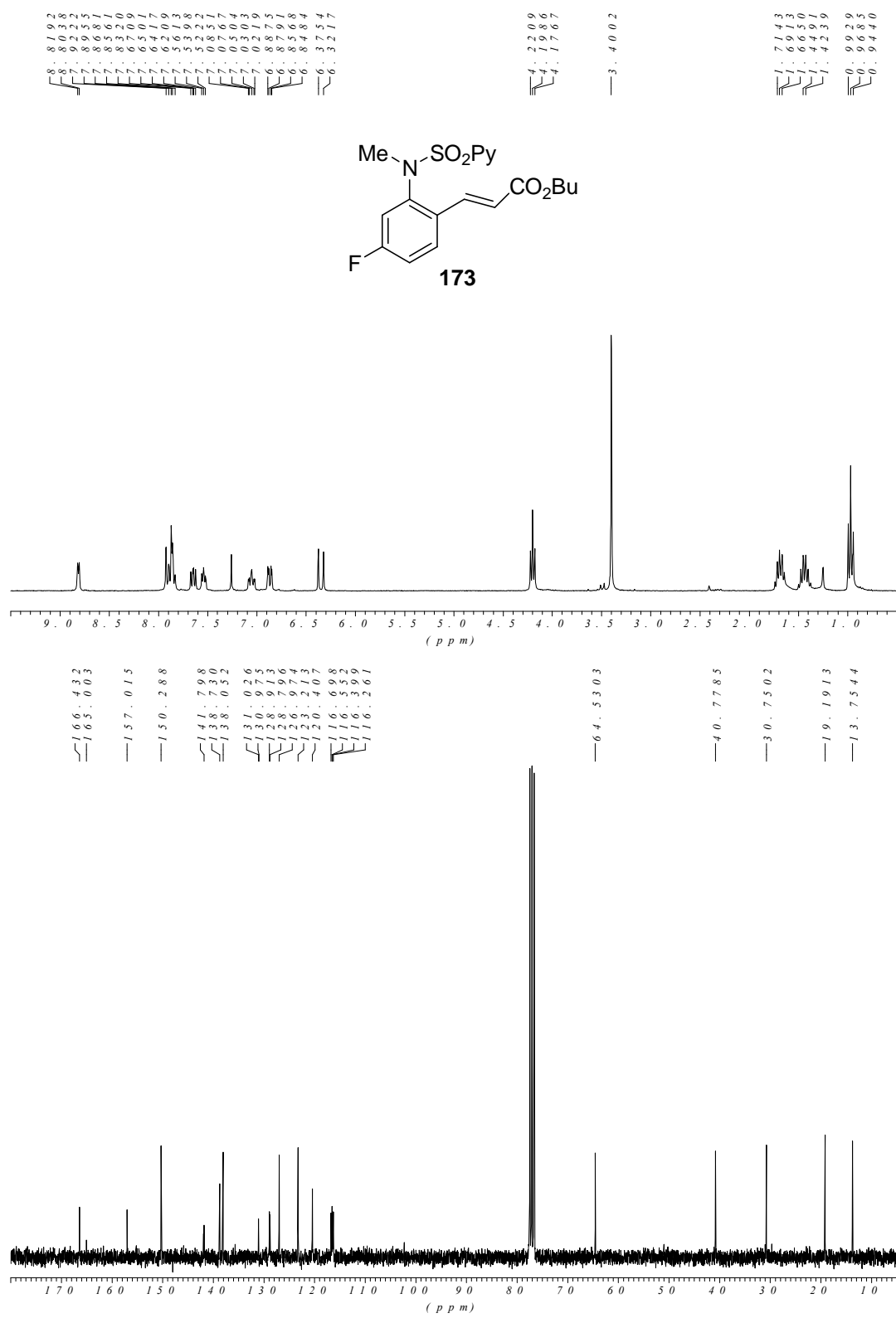
172

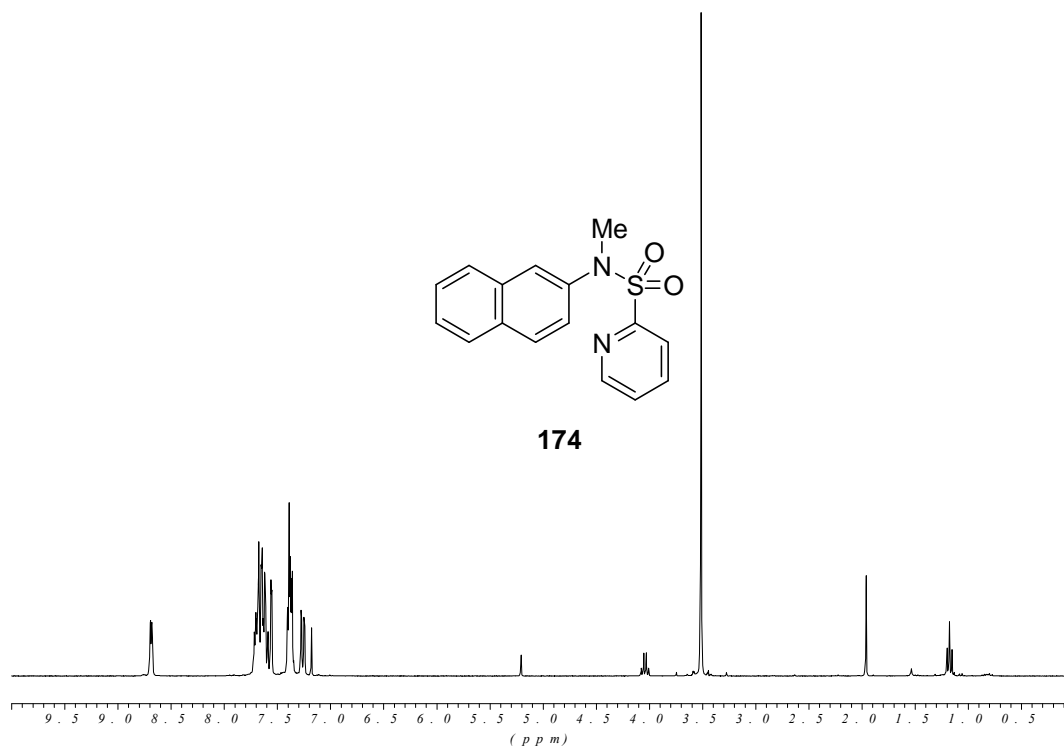


— 156.475
 — 150.068
 — 142.504
 — 137.922
 — 134.373
 — 132.929
 — 127.551
 — 126.940
 — 125.136
 — 123.223

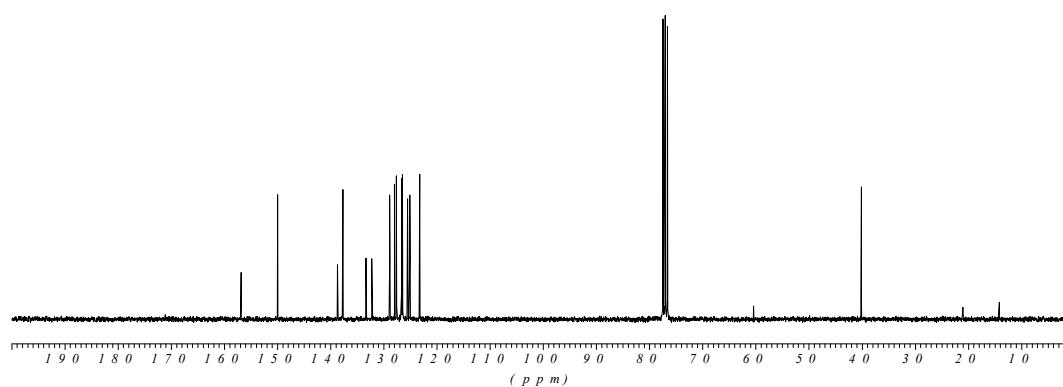
— 39.7659

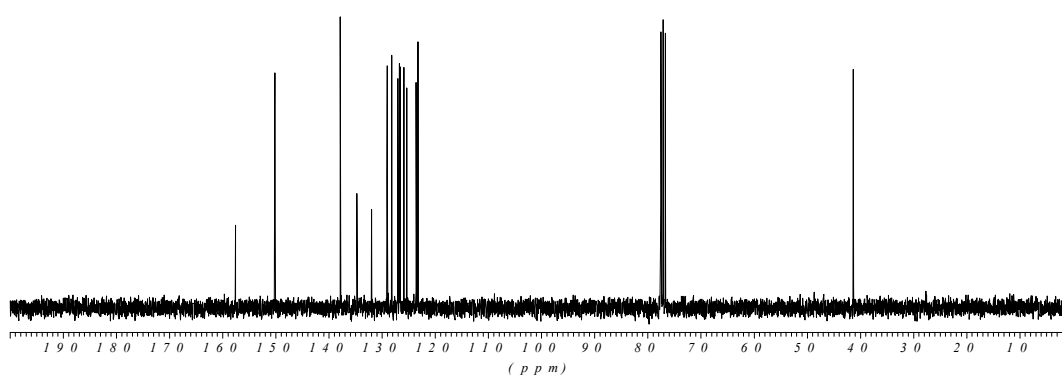
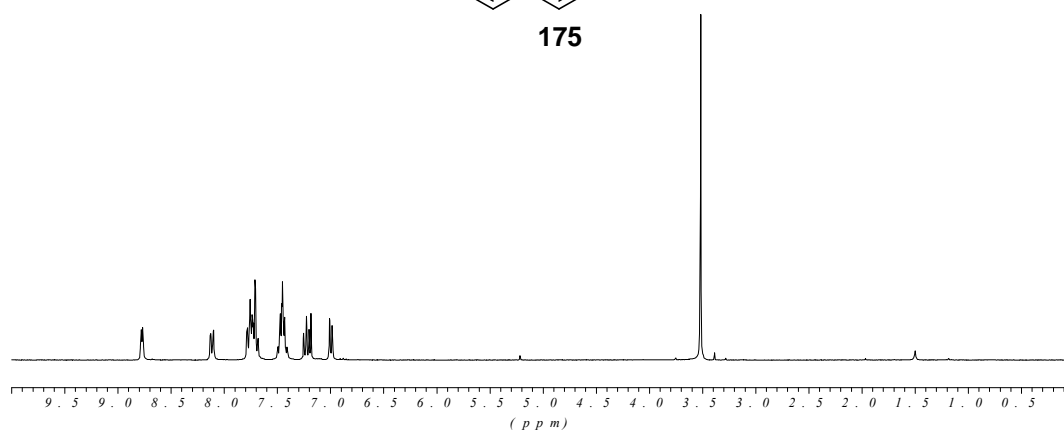
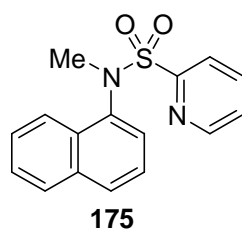


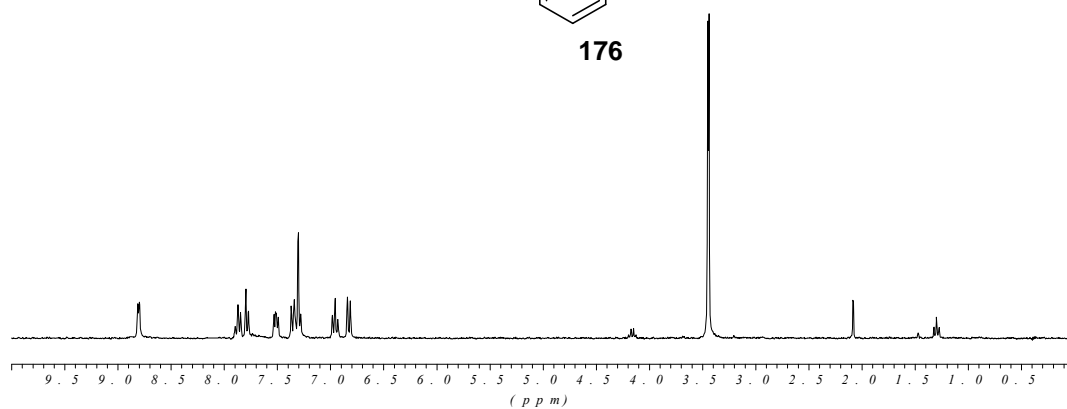
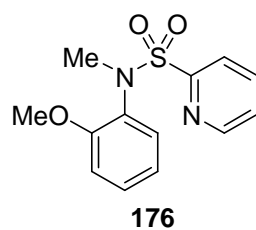




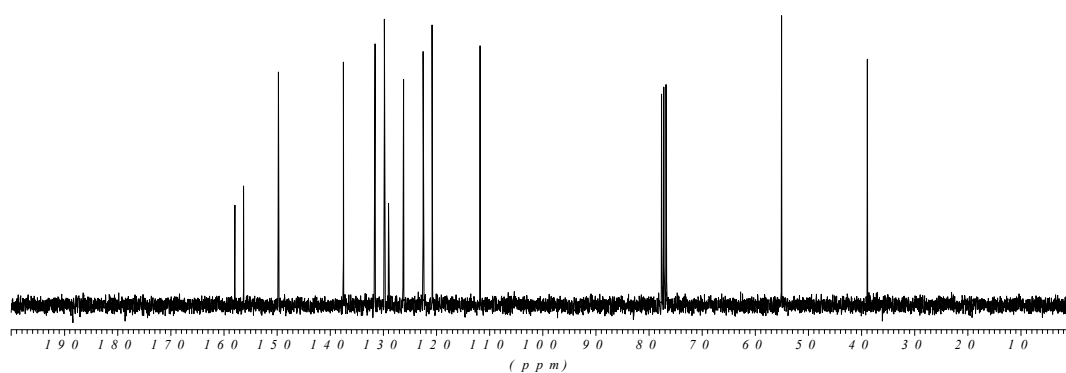
156.846
 149.961
 138.706
 137.717
 133.327
 132.221
 128.805
 127.945
 127.066
 126.489
 124.442
 123.527
 123.075
 122.272
 121.527
 40.1226

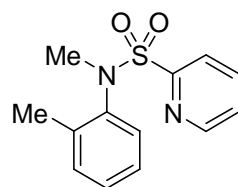




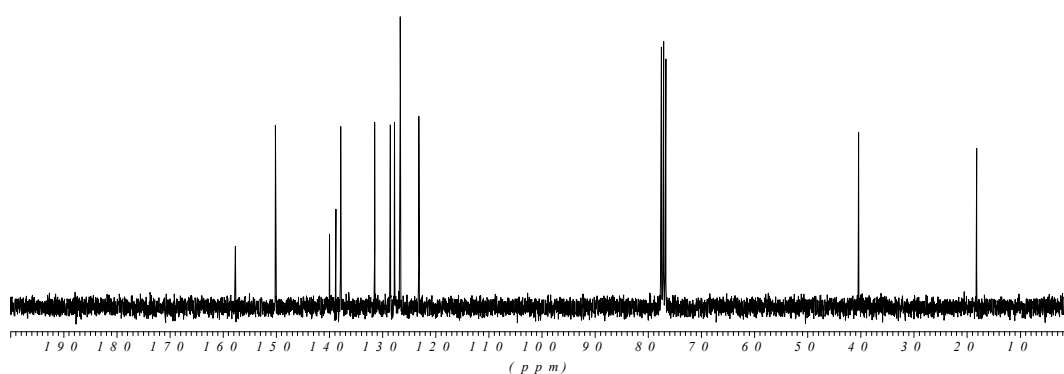
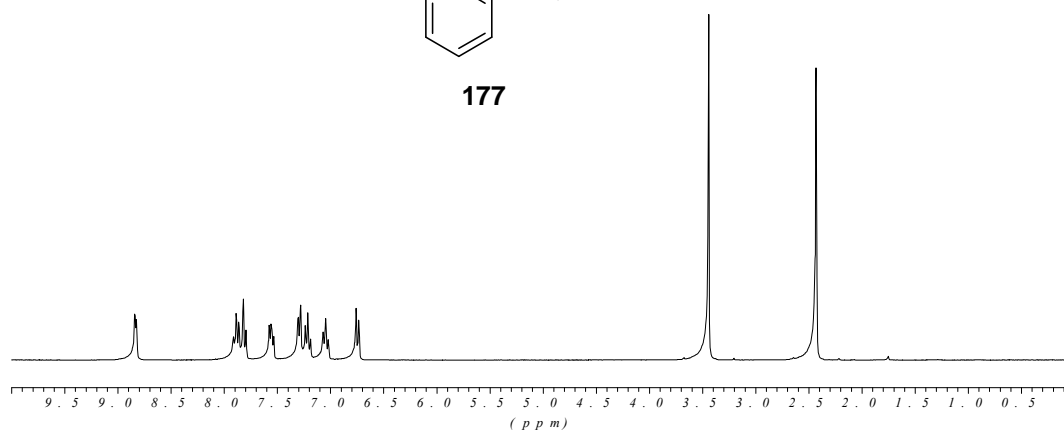


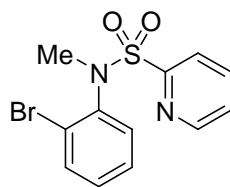
~157.897	~137.454	~55.0777	~38.9128
~156.250	~136.573		
~149.705	~128.840		
	~126.209		
	~122.441		
	~120.794		
	~111.727		



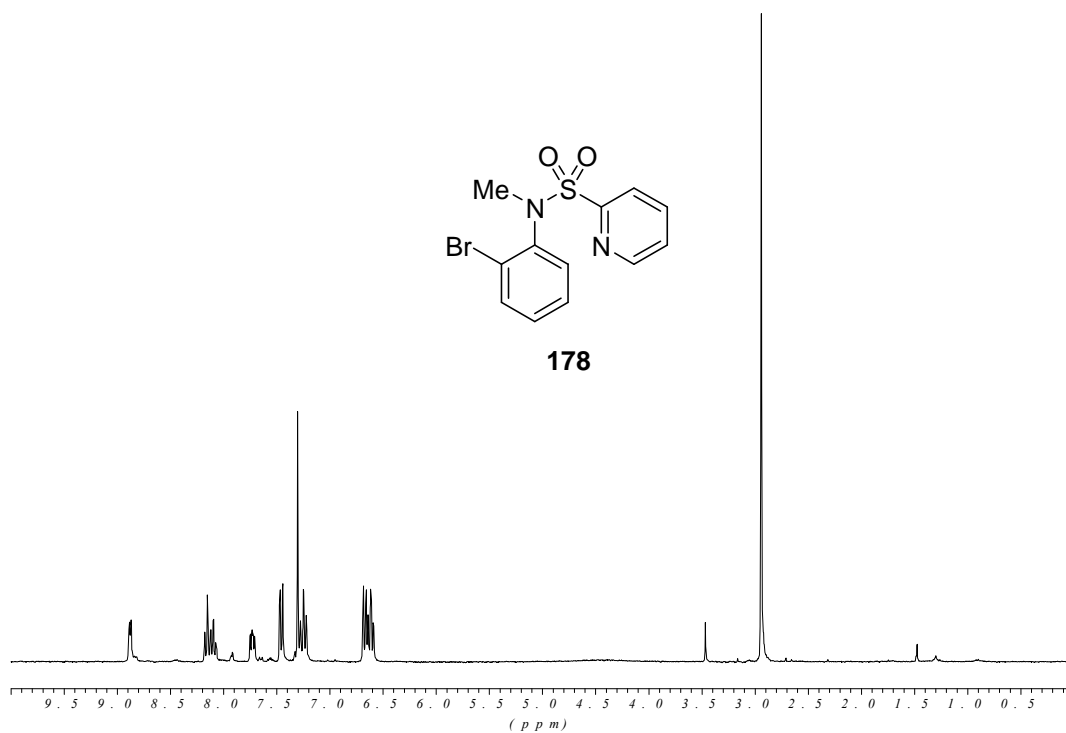


177

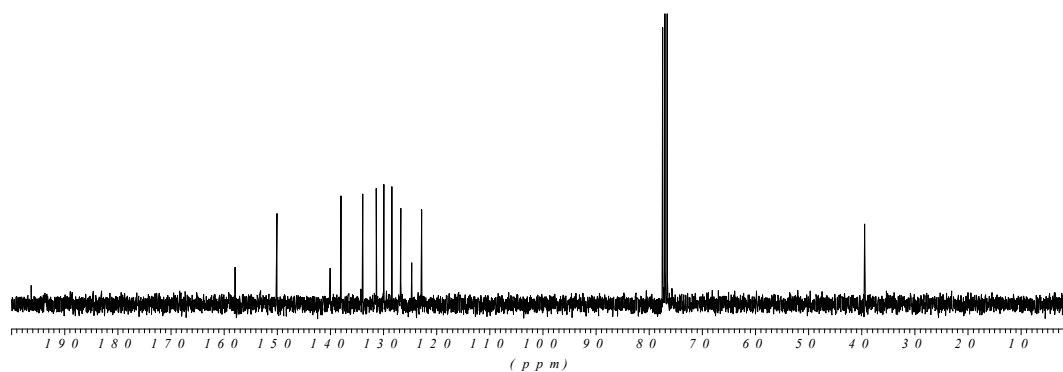


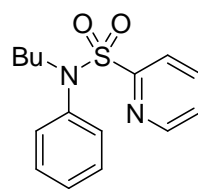


178

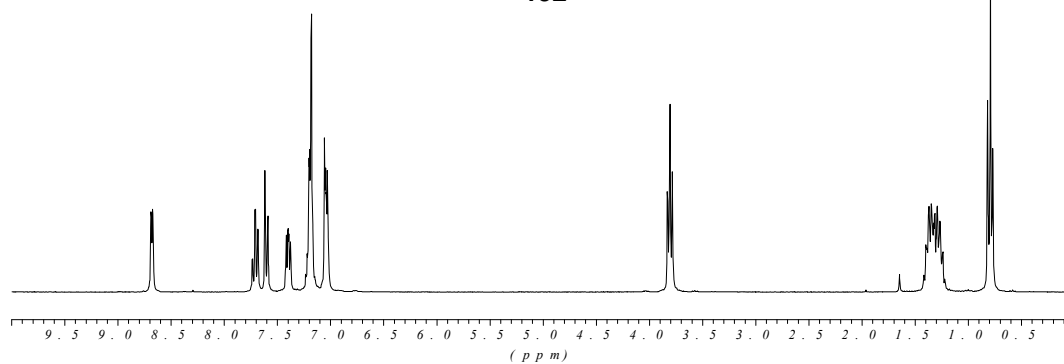


— 157.912
 — 150.055
 — 140.020
 — 137.943
 — 137.898
 — 131.310
 — 130.918
 — 129.388
 — 129.203
 — 122.892
 — 39.4886



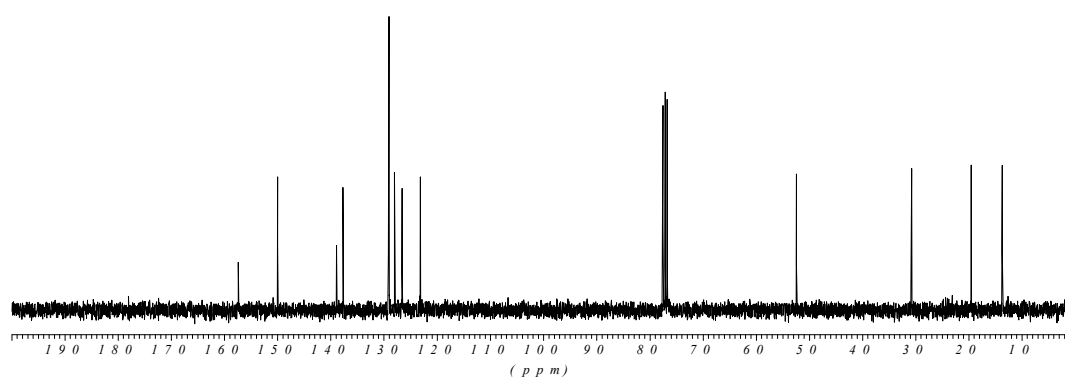


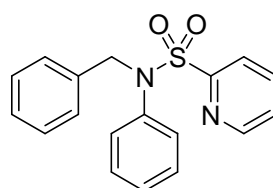
192



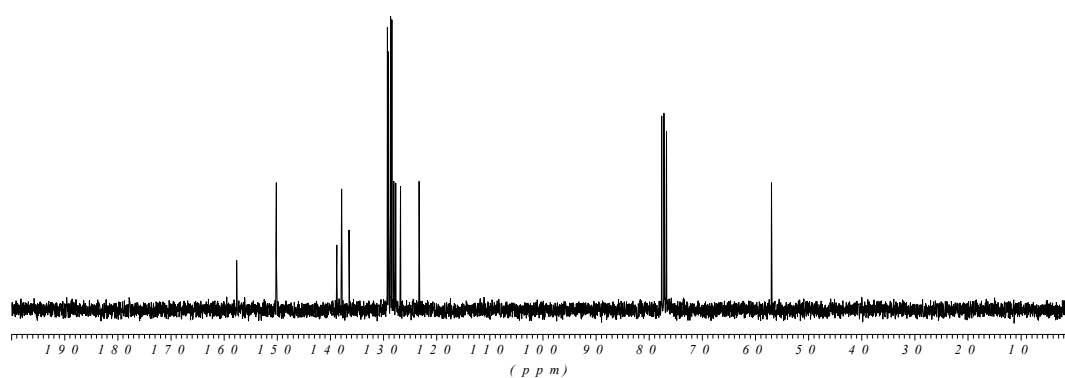
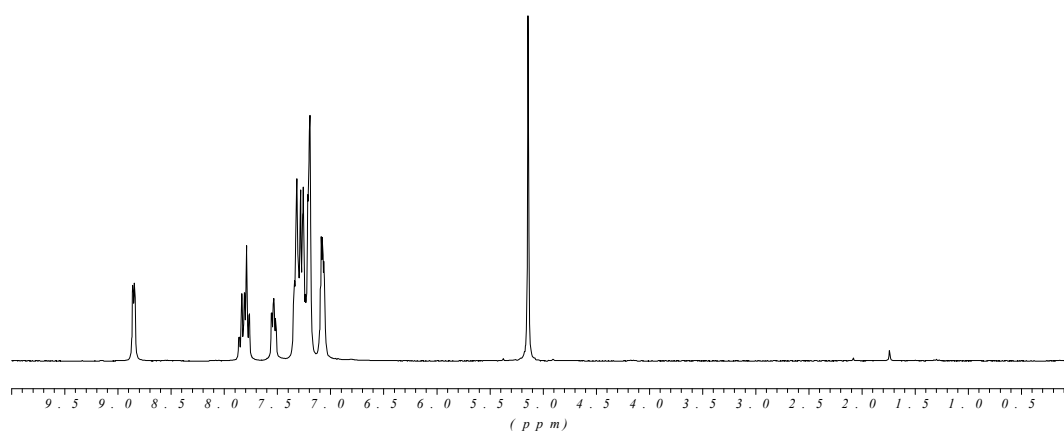
— 157.385
— 149.981
— 138.911
— 137.675
— 129.158
— 129.085
— 127.972
— 126.562
— 123.180

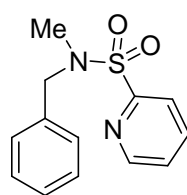
— 52.3773
— 30.7620
— 19.5615
— 13.6849



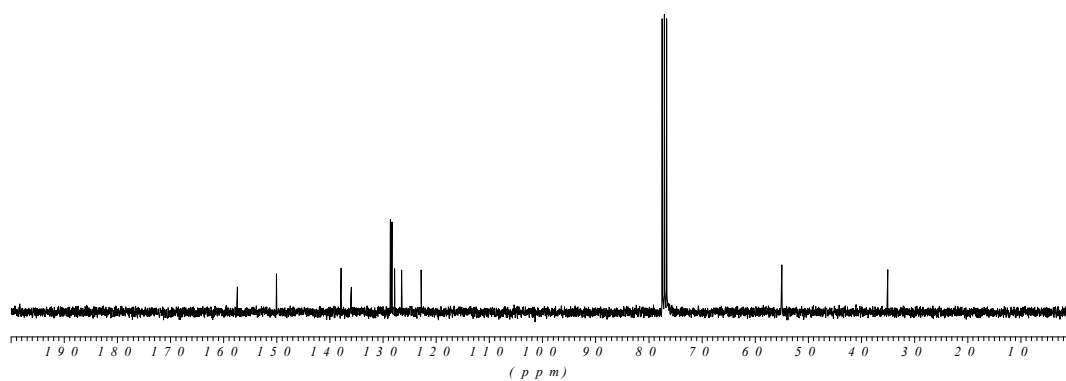
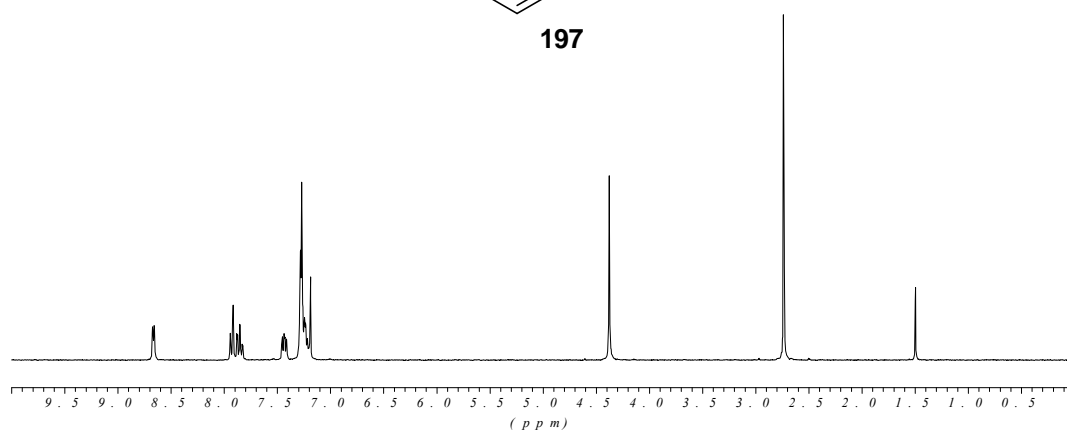


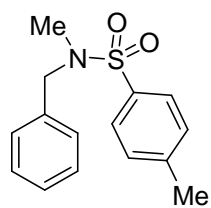
193



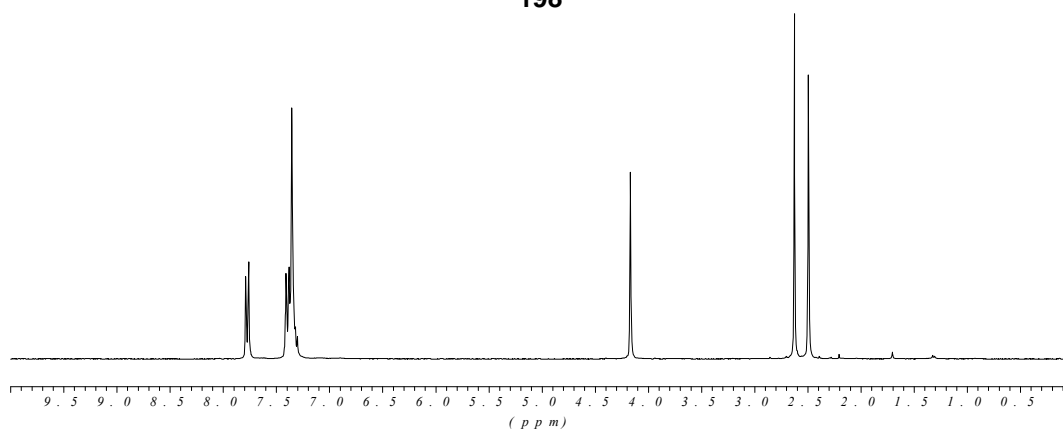


197





198

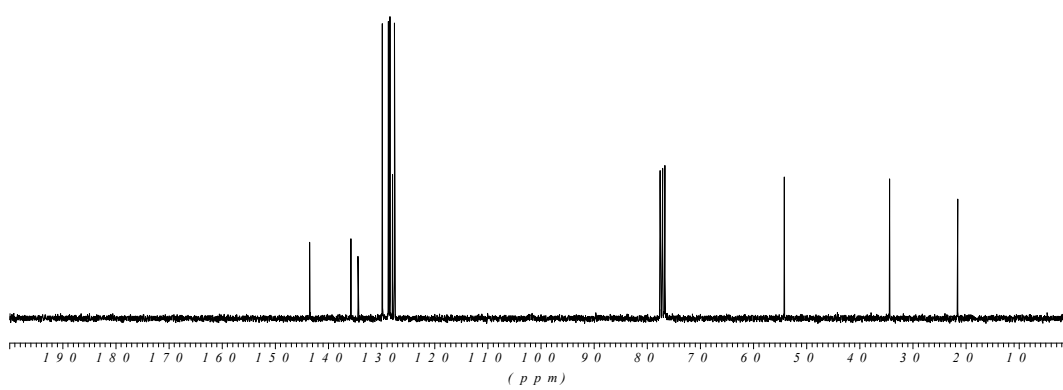


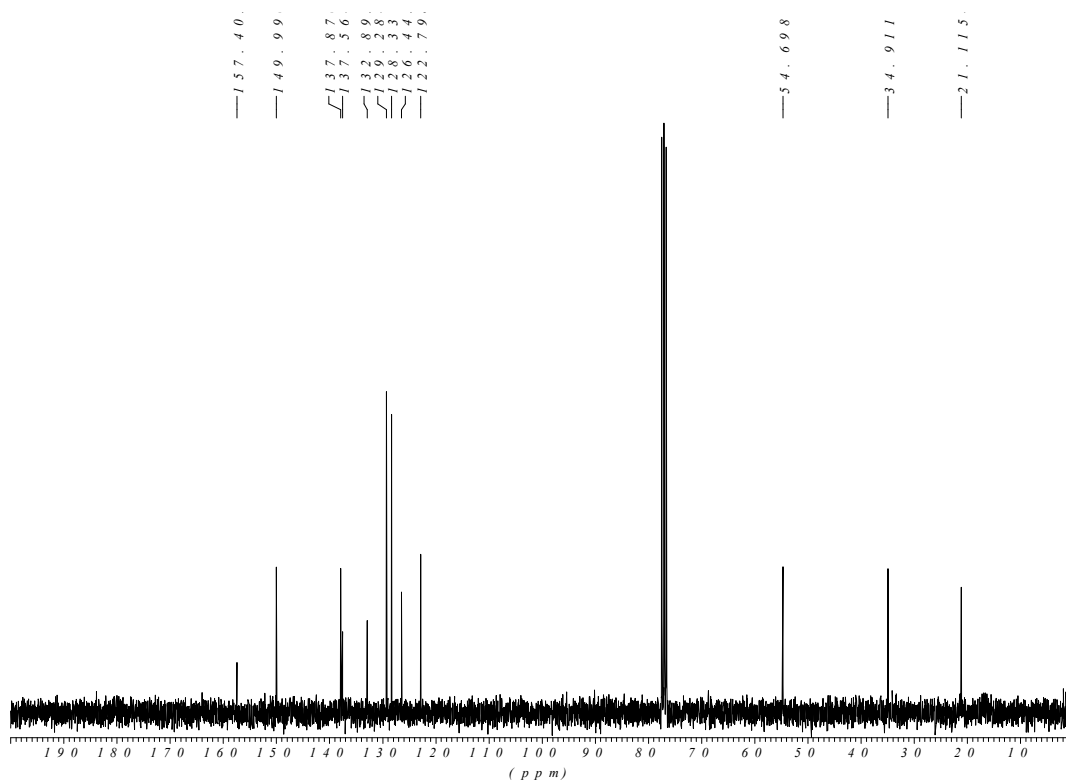
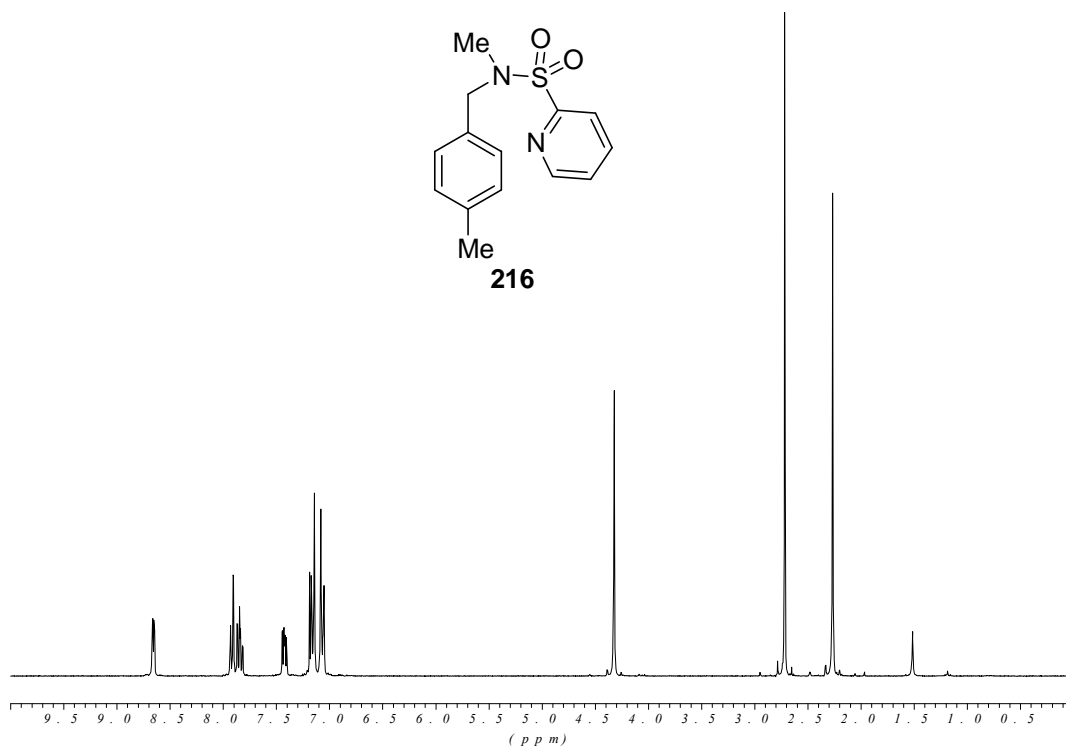
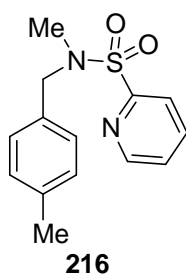
— 143.51,
135.75,
130.70,
128.66,
127.90,
127.55

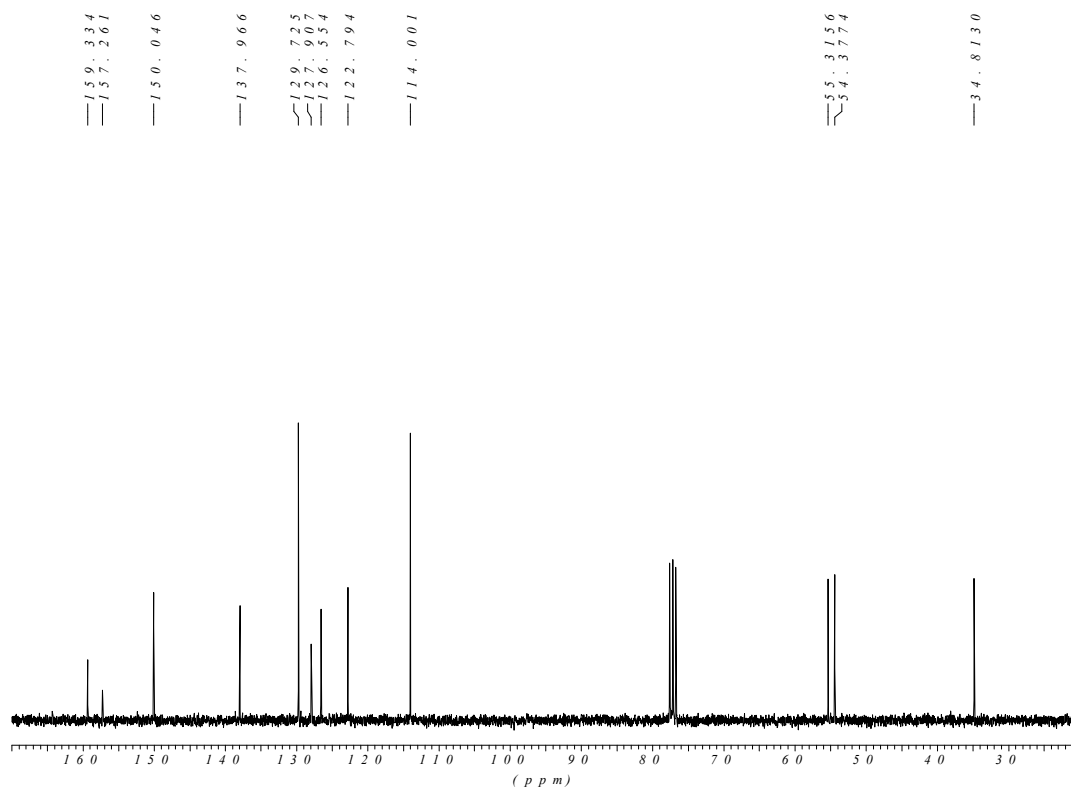
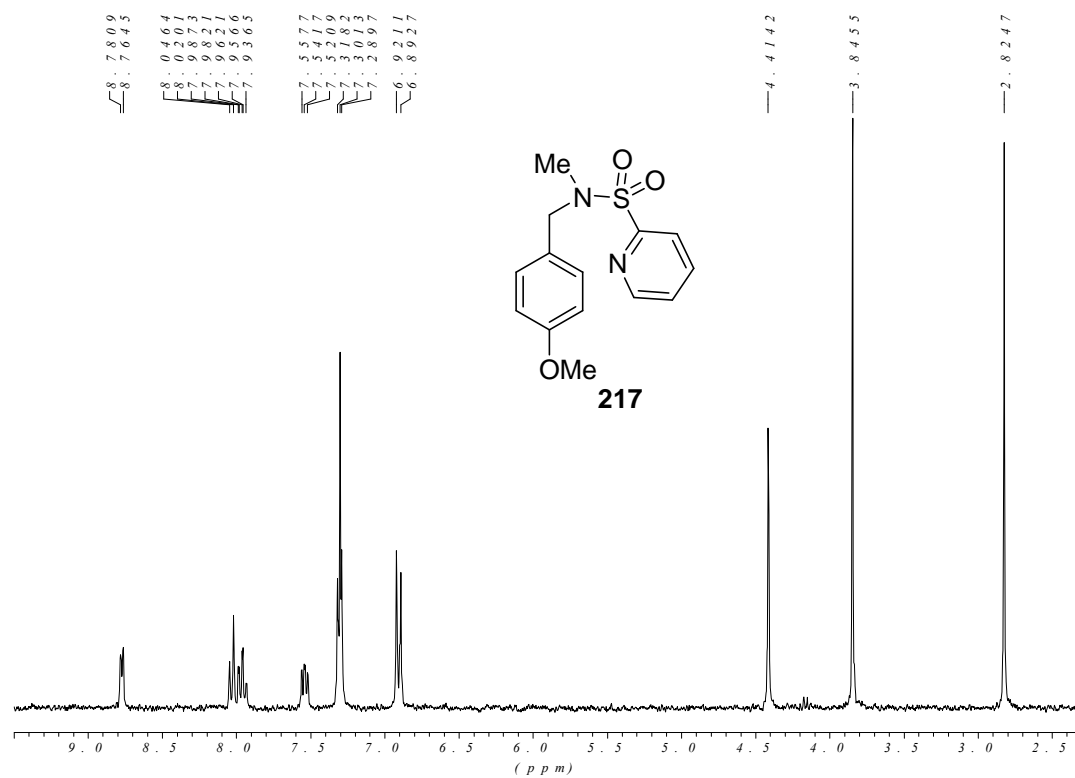
— 54.181,

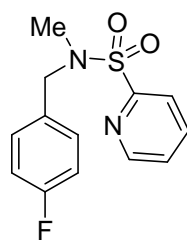
— 34.376,

— 21.561,

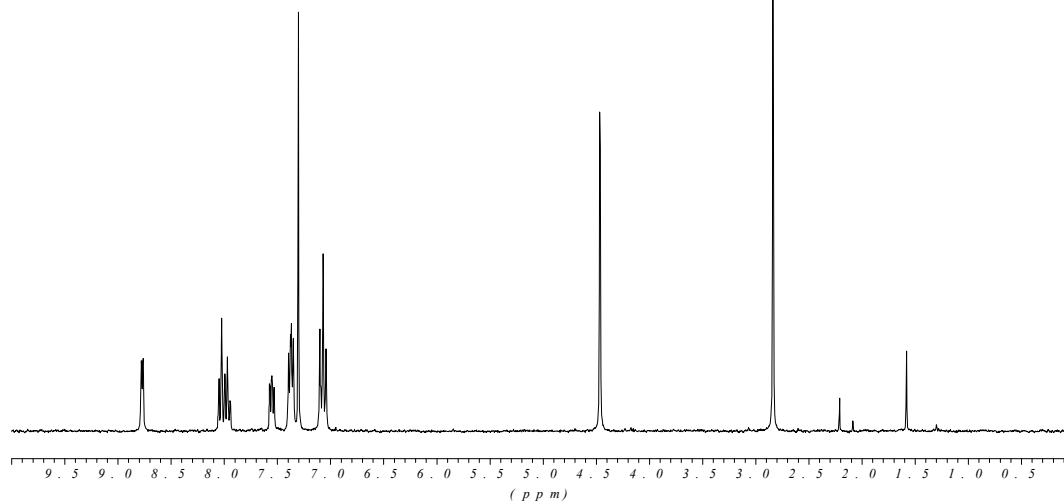




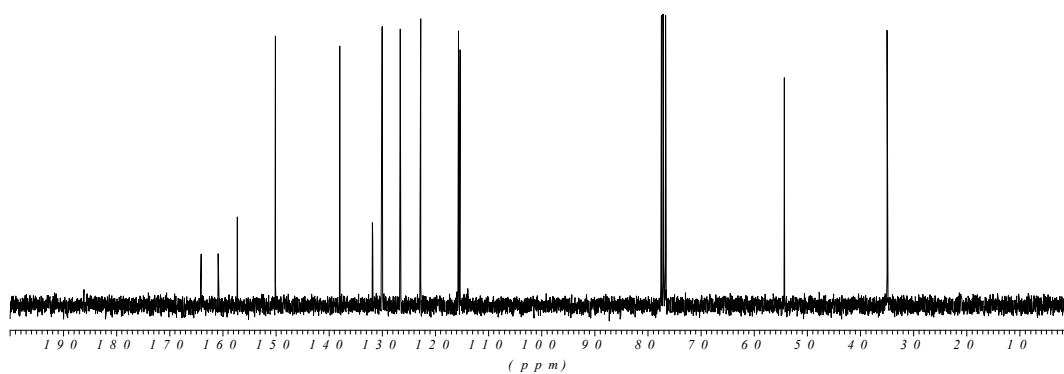


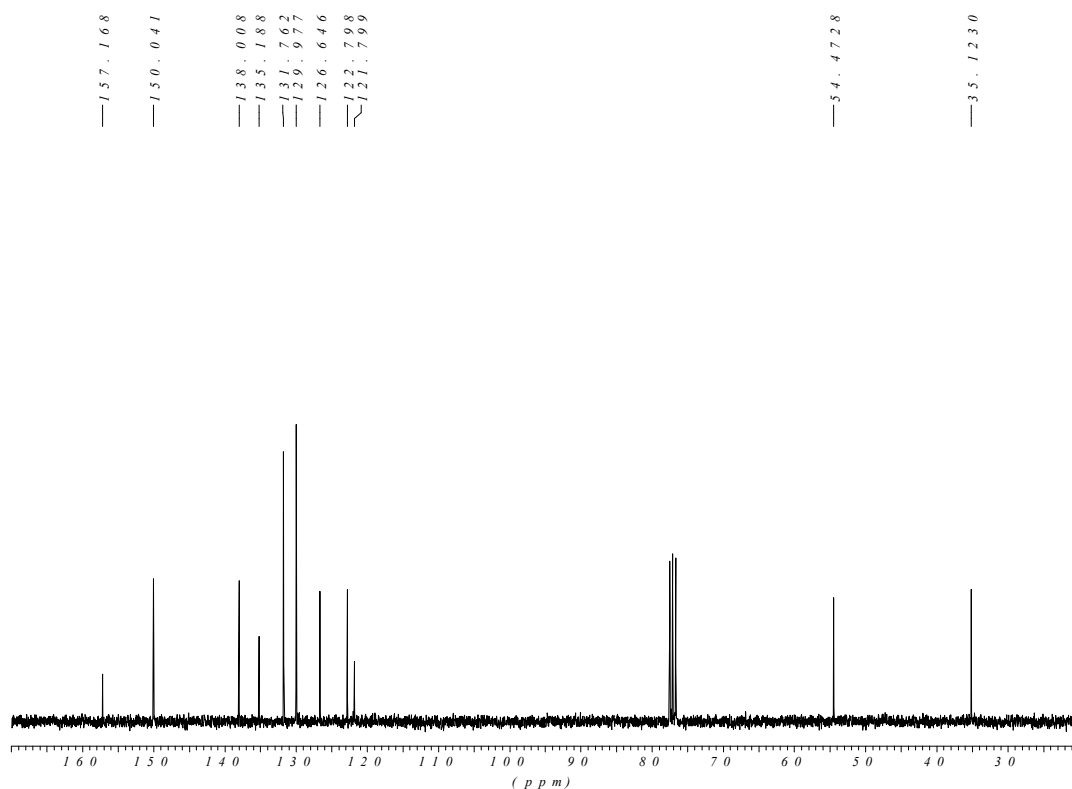
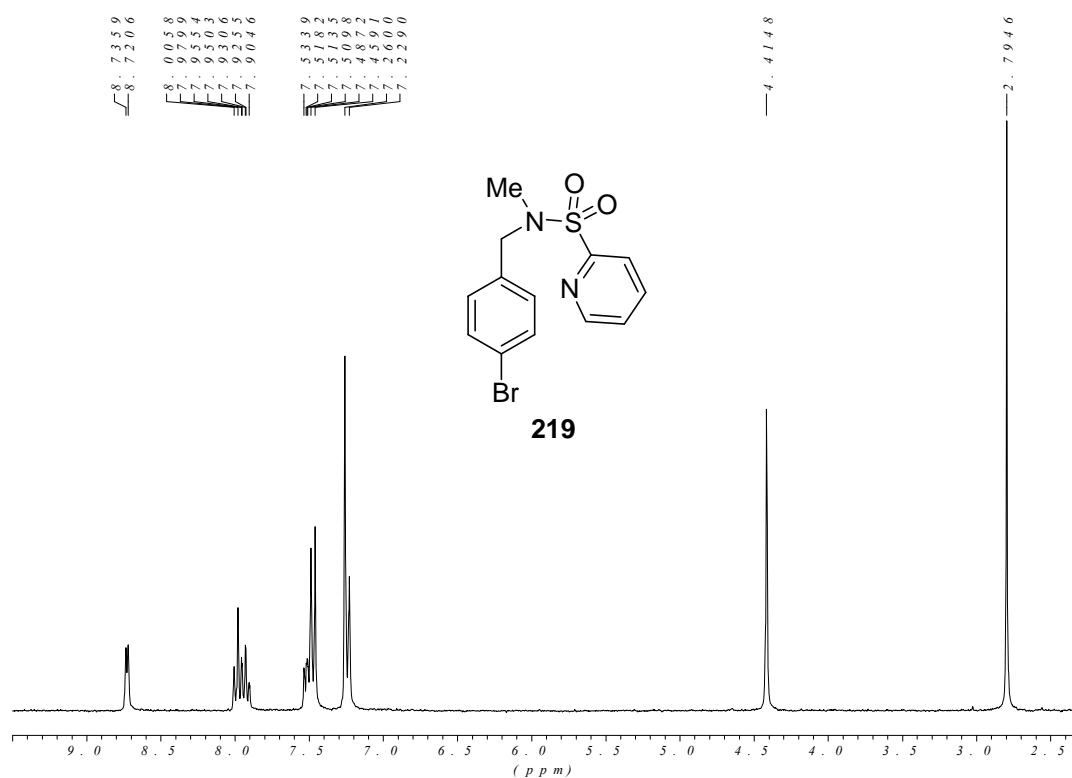


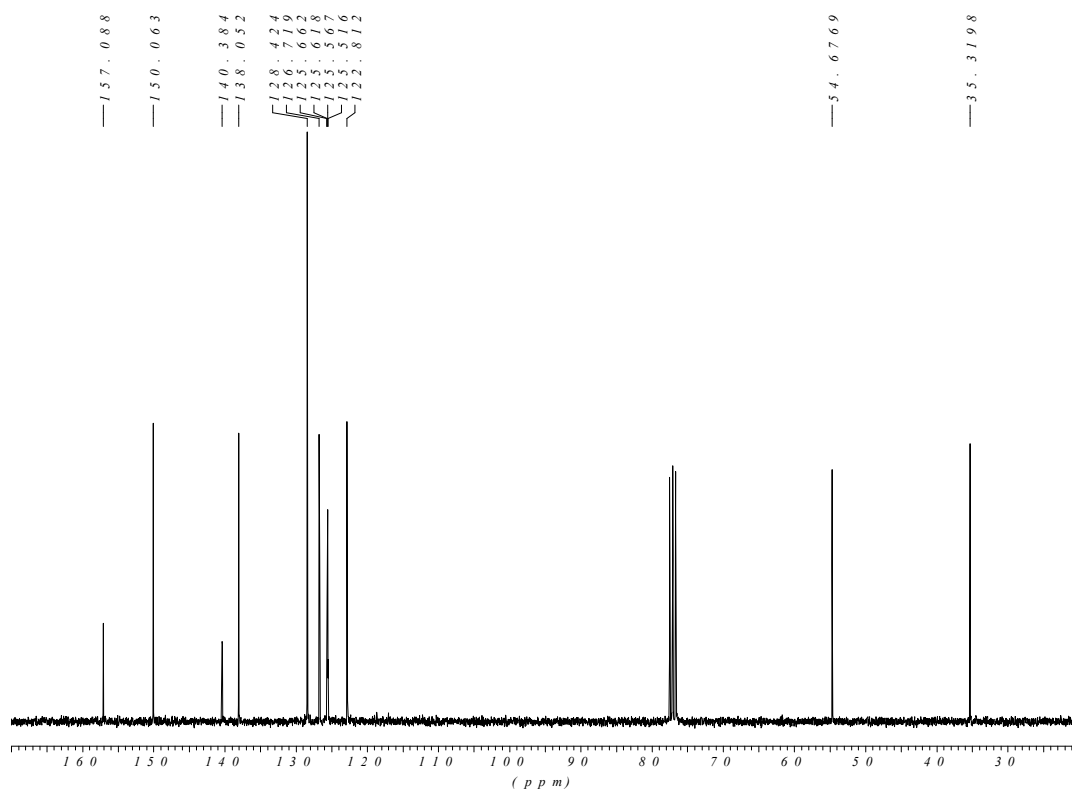
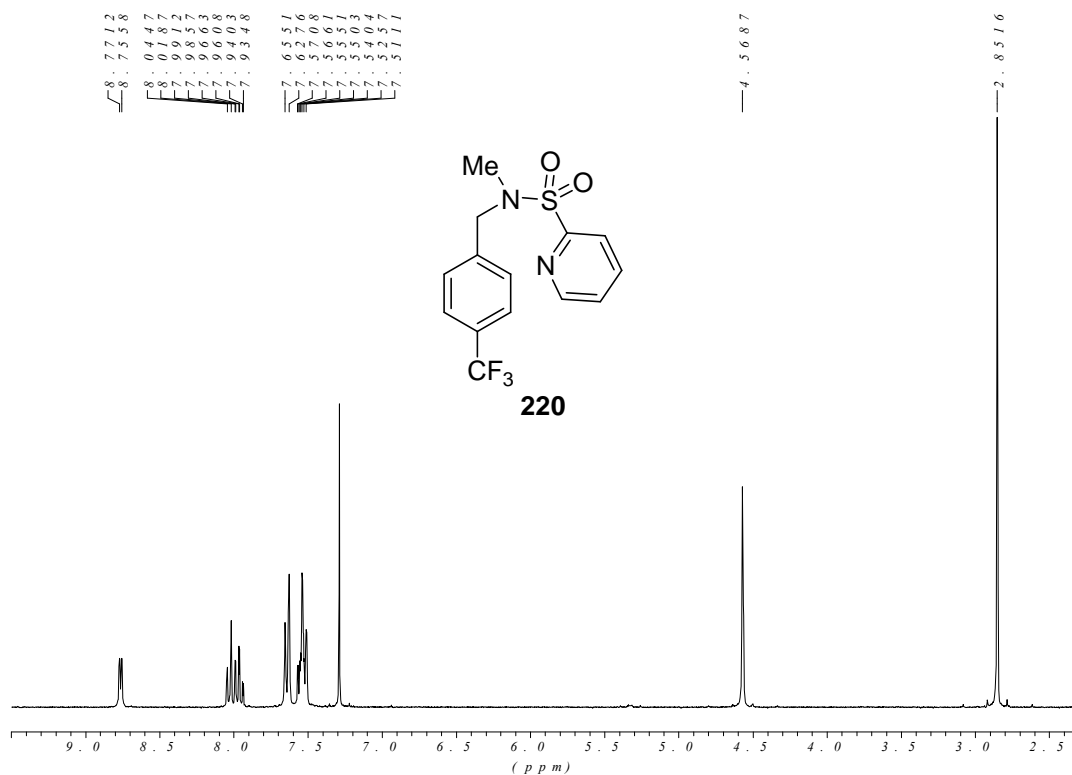
218

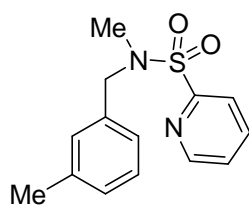


—164.070
 —160.812
 —157.227
 —150.026
 —137.986
 —137.291
 —131.057
 —129.948
 —126.602
 —122.776
 —115.634
 —115.350
 —54.3125
 —34.9845

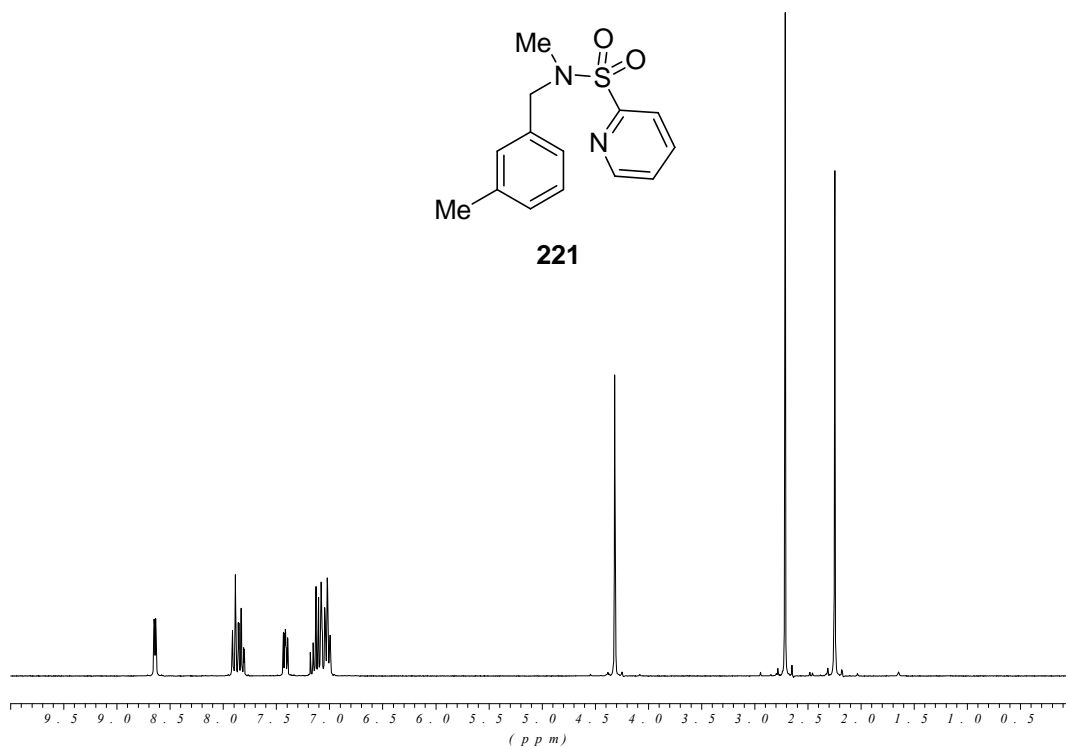






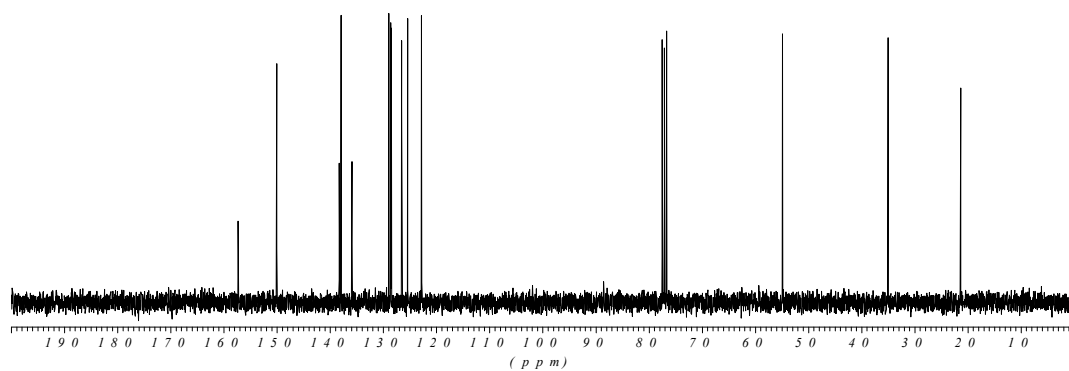


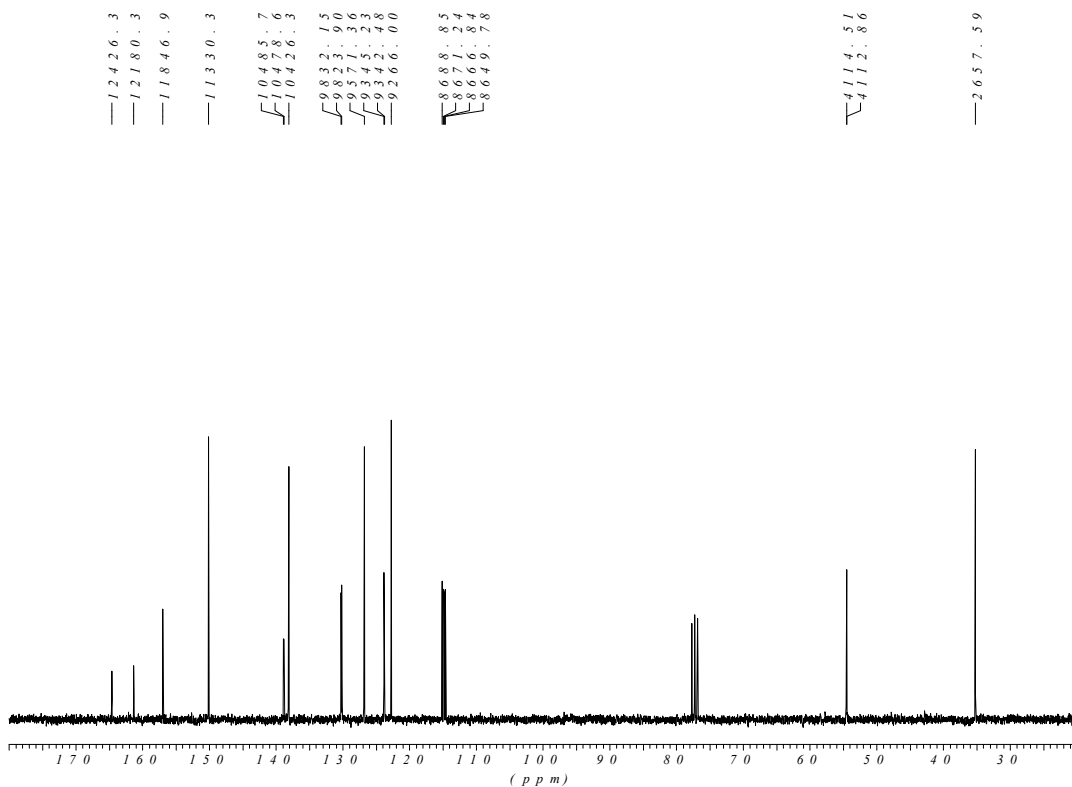
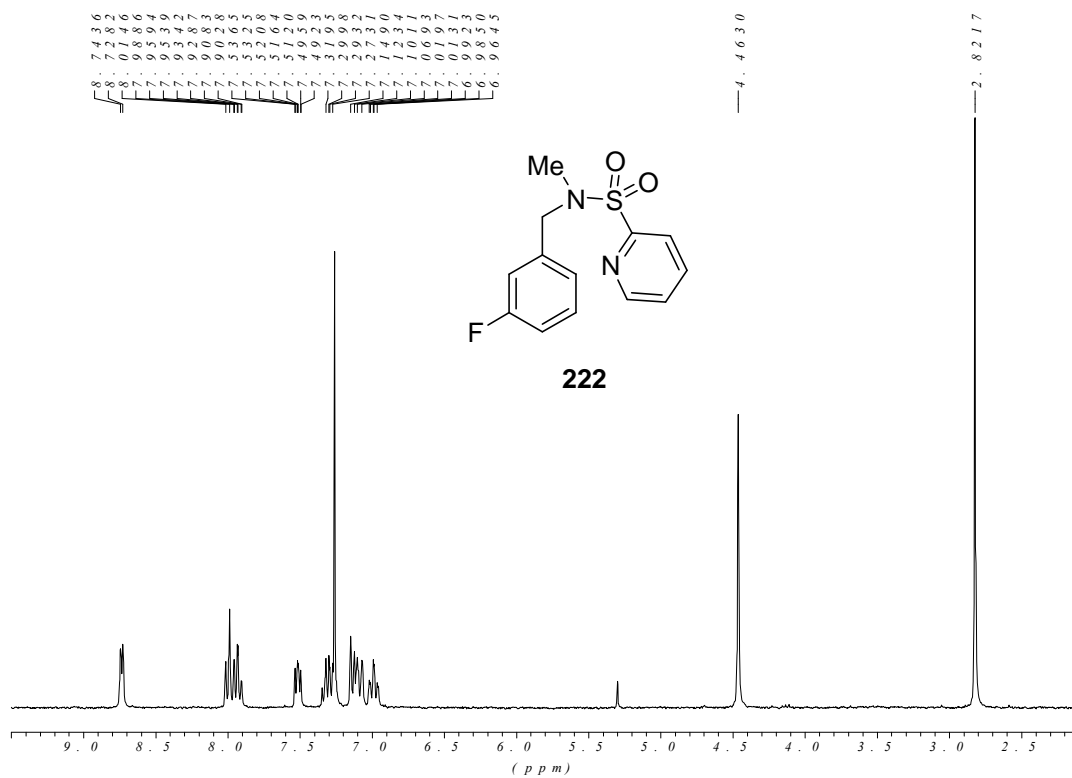
221

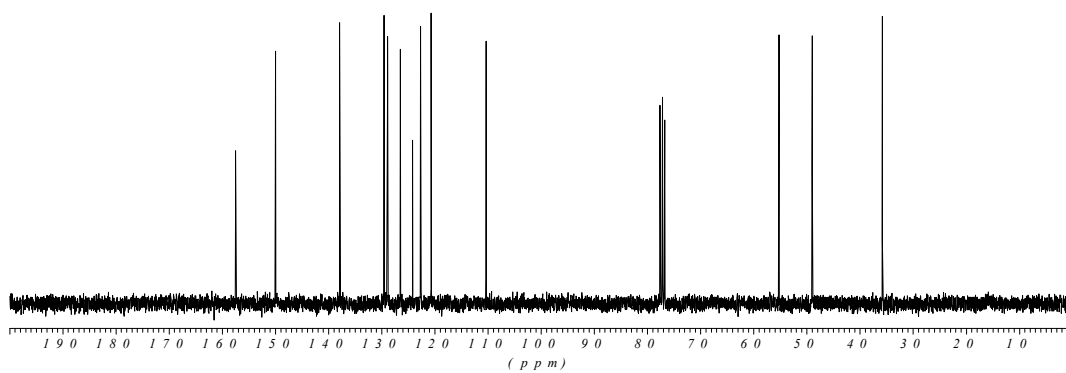
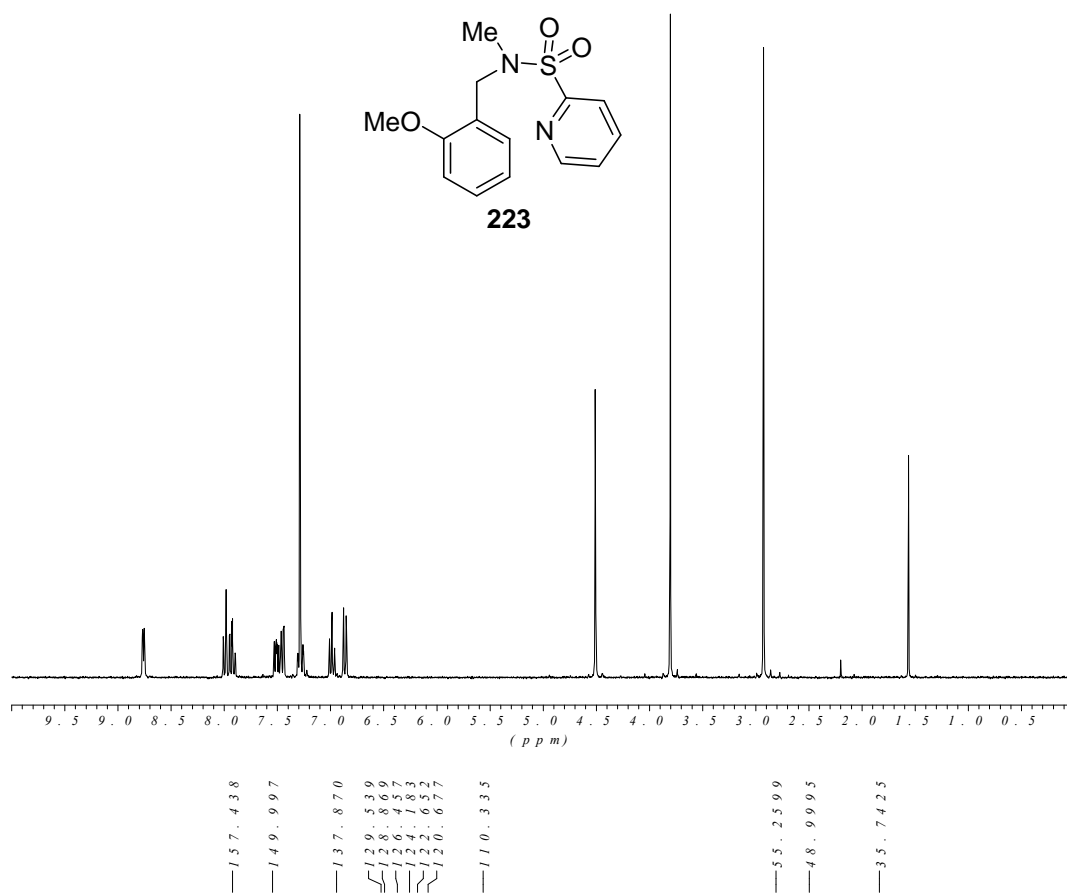


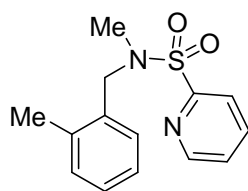
— 157.29
 — 150.01
 — 138.32
 — 136.84
 — 136.00
 — 128.50
 — 128.46
 — 126.54
 — 125.70
 — 122.79

— 54.924
 — 35.050
 — 21.355

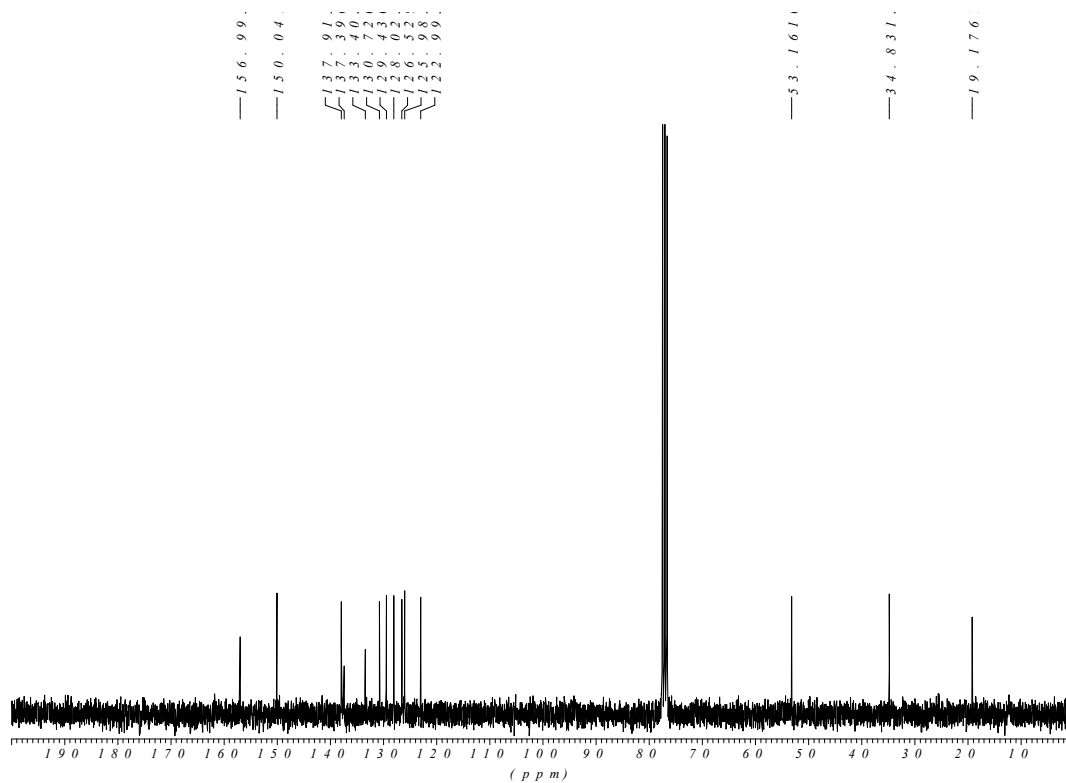
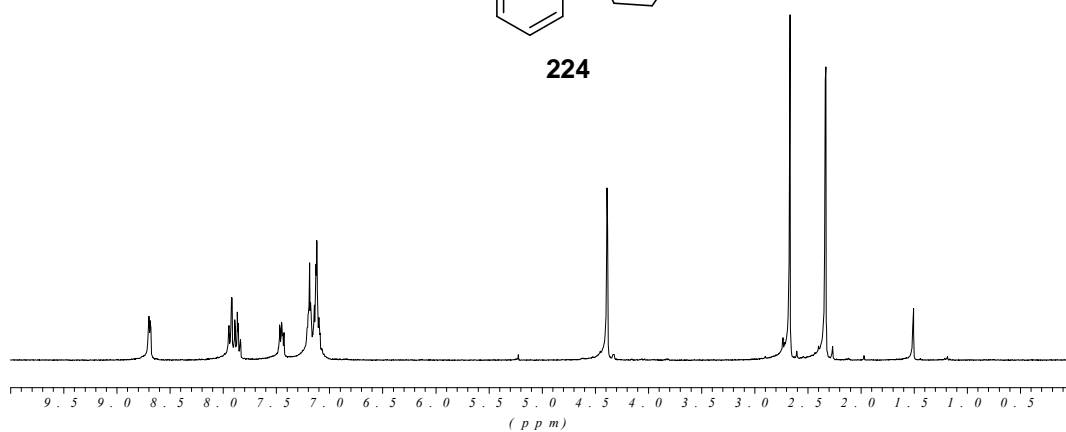


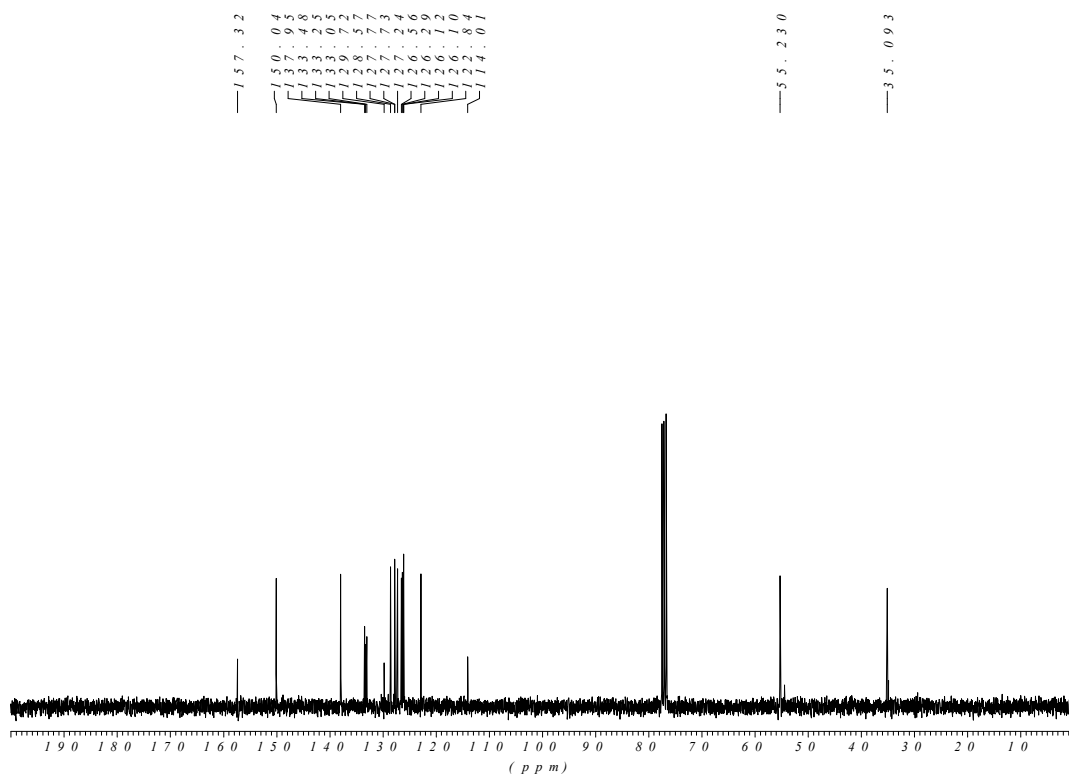
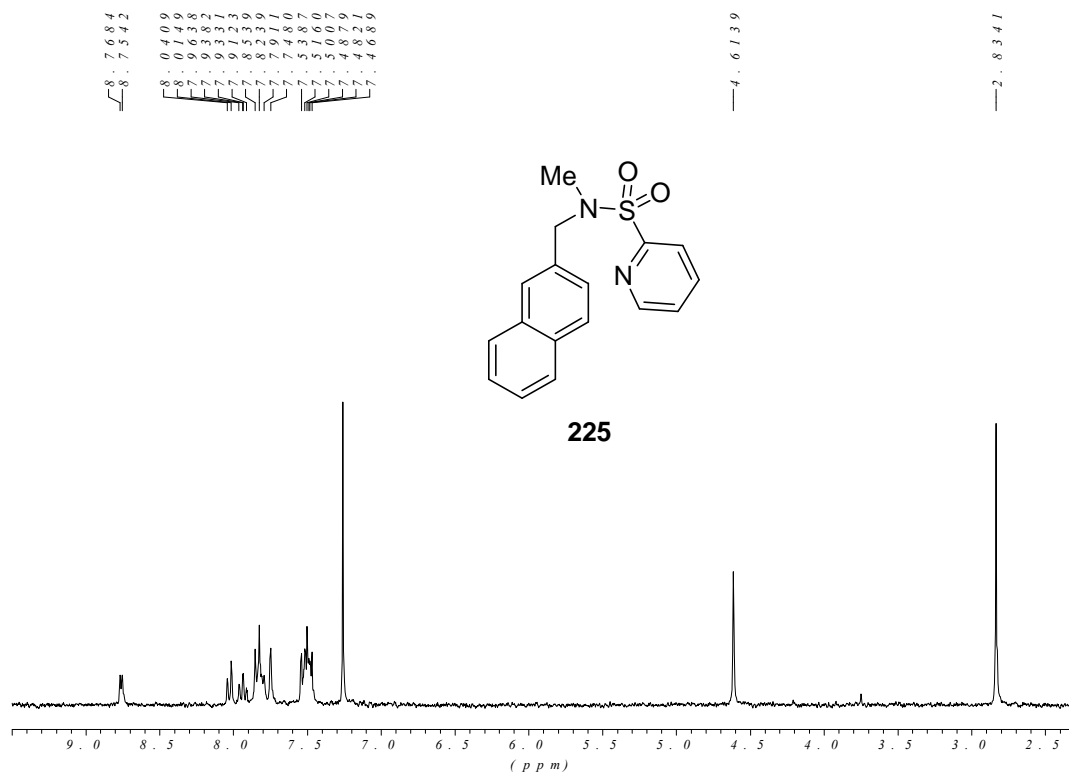


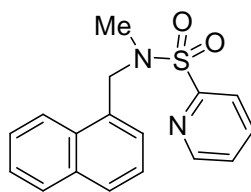




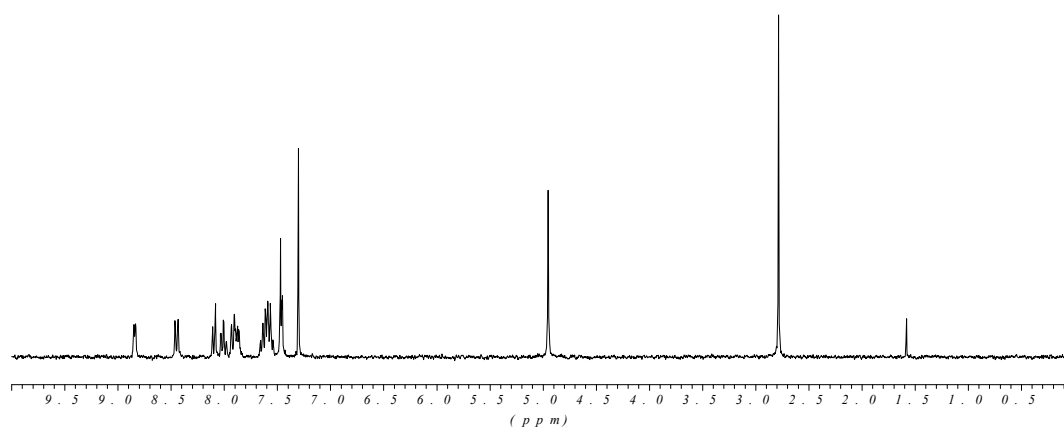
224







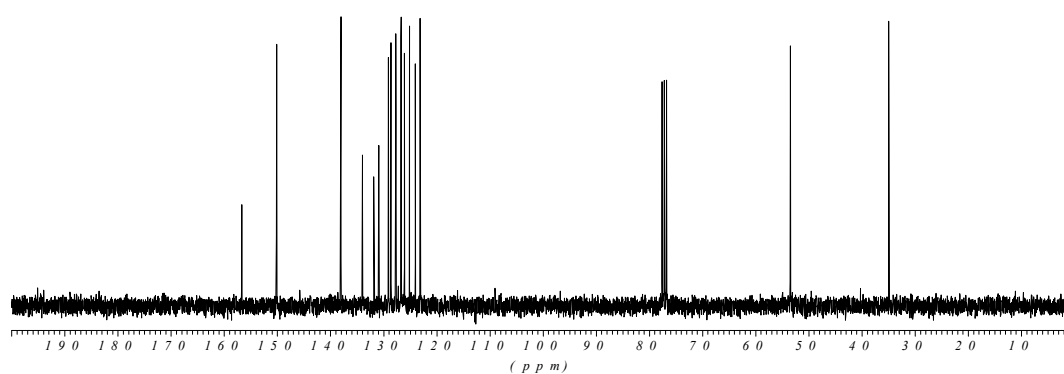
226

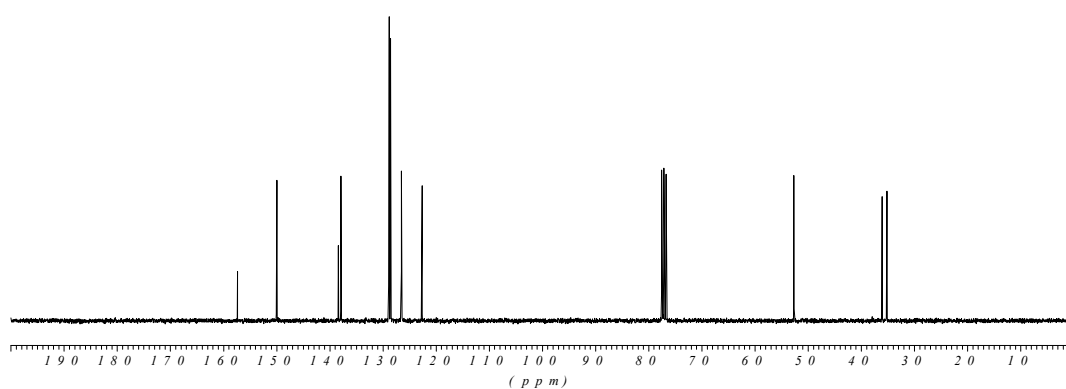
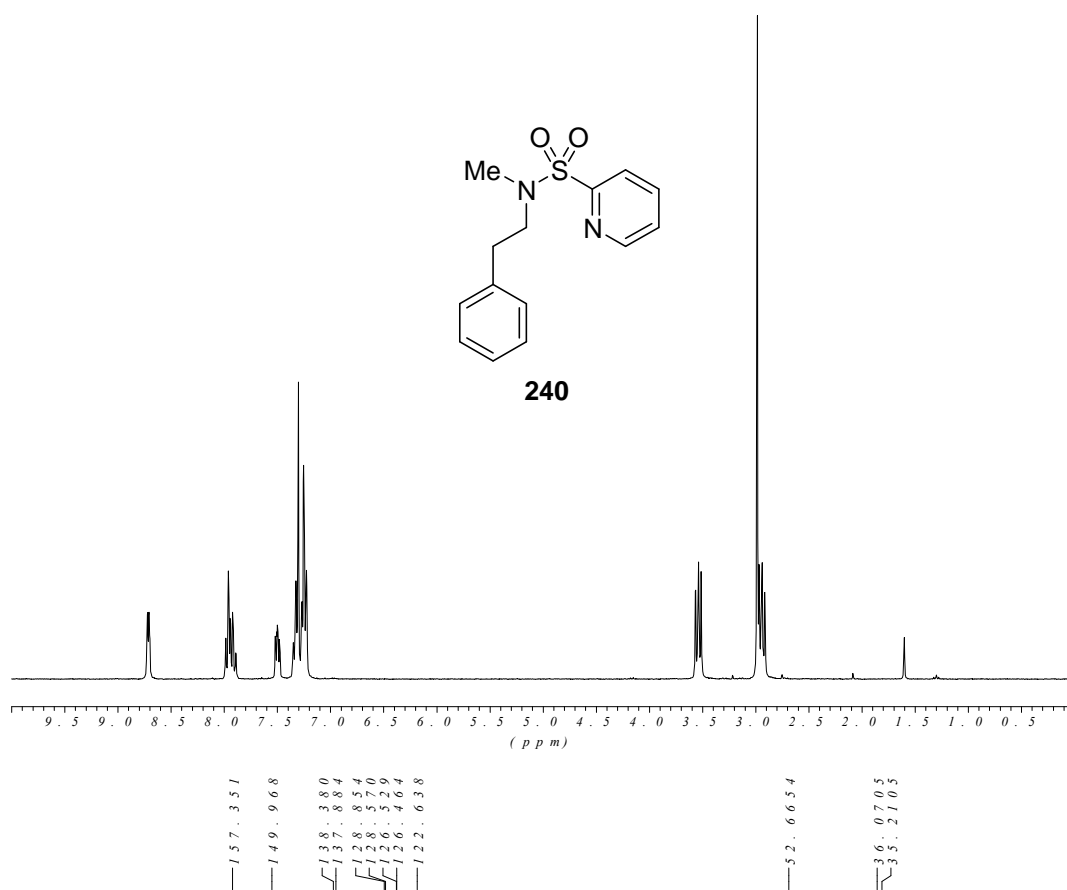


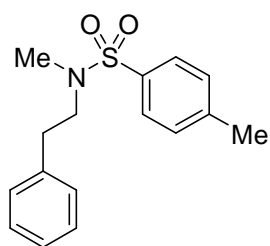
156.695
 150.143
 138.074
 133.978
 131.864
 130.917
 129.102
 127.703
 126.755
 126.675
 125.116
 124.044
 123.097

53.4743

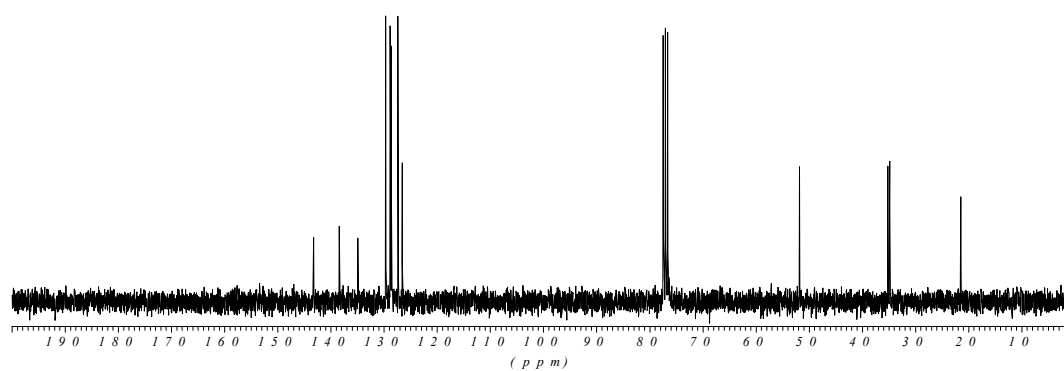
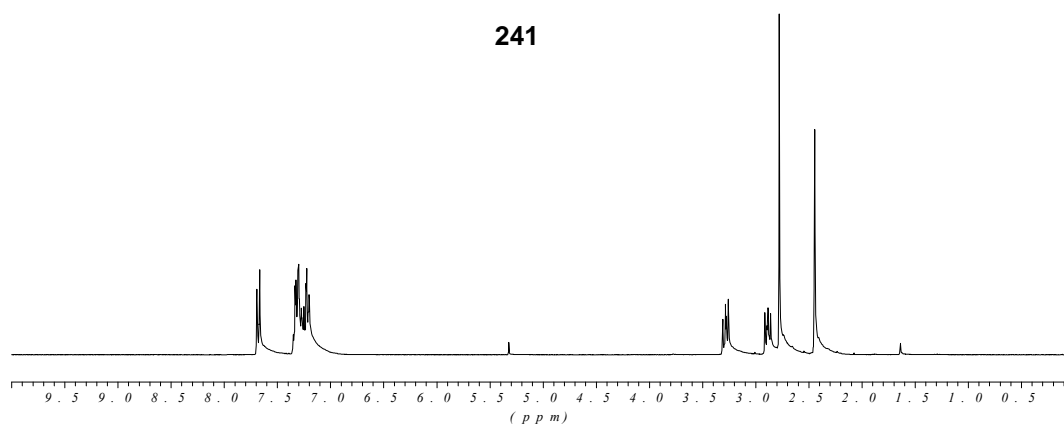
34.9481

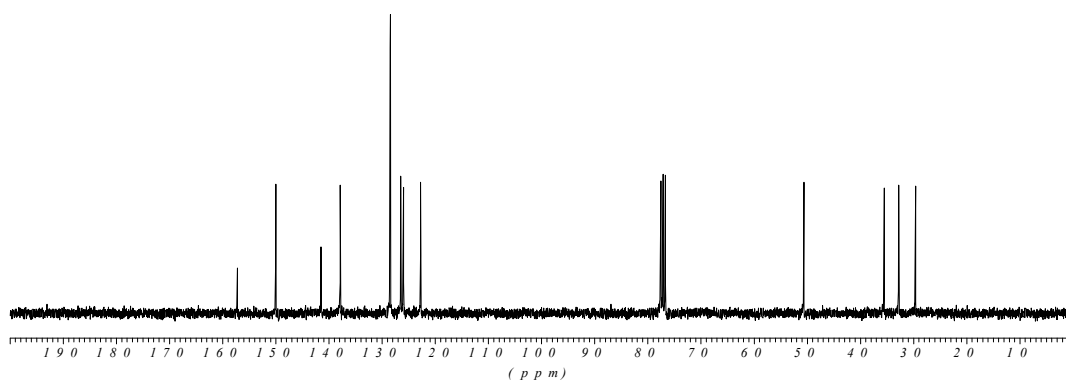
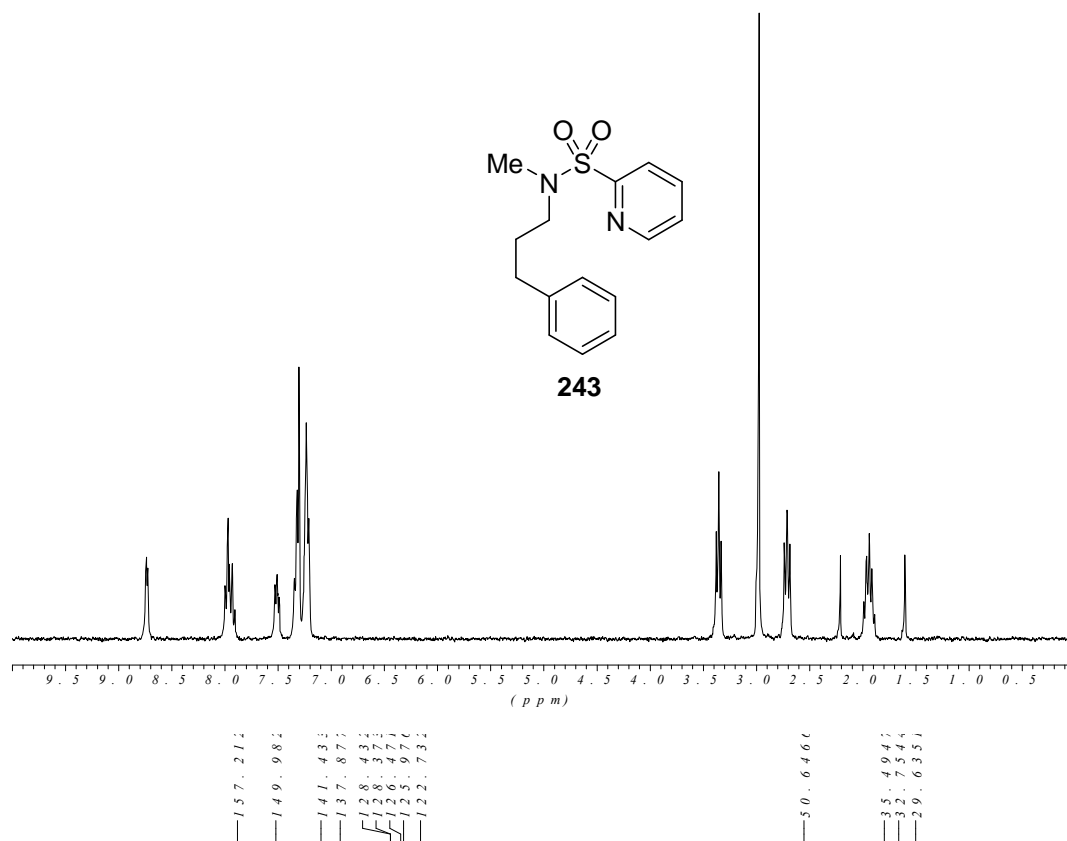


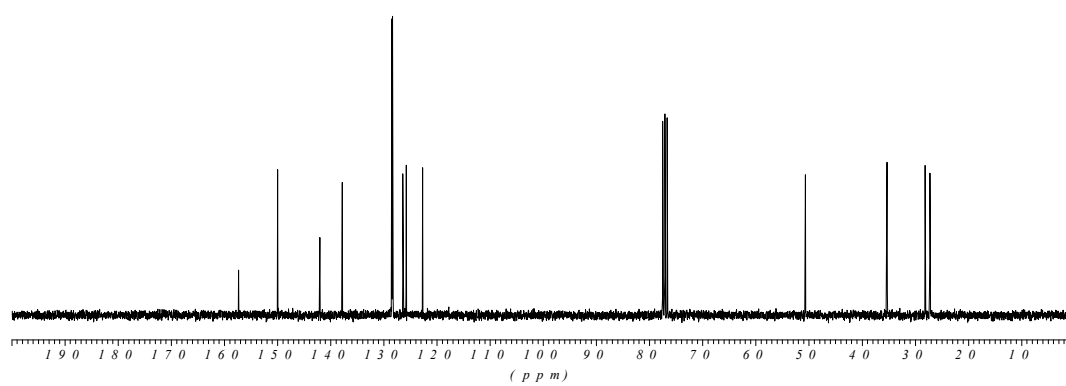
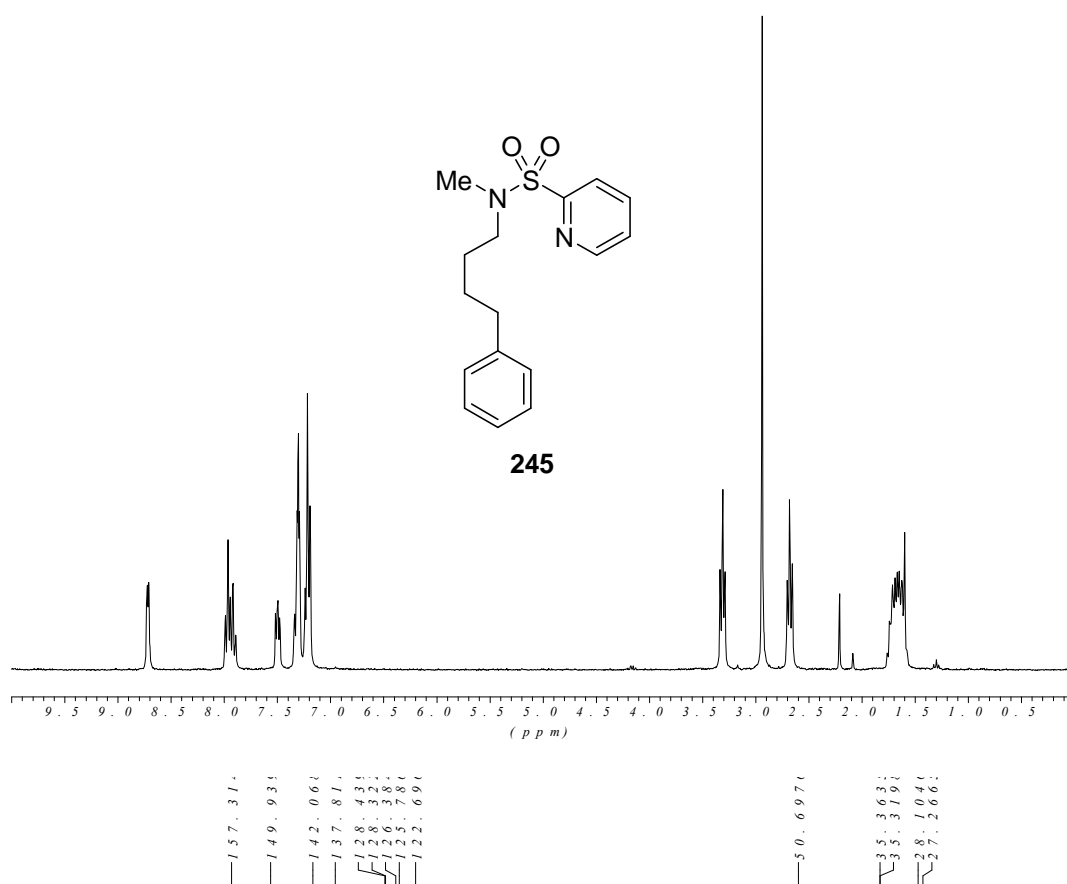


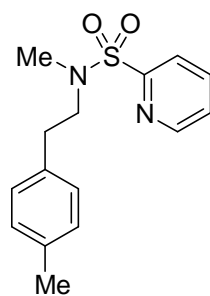


241

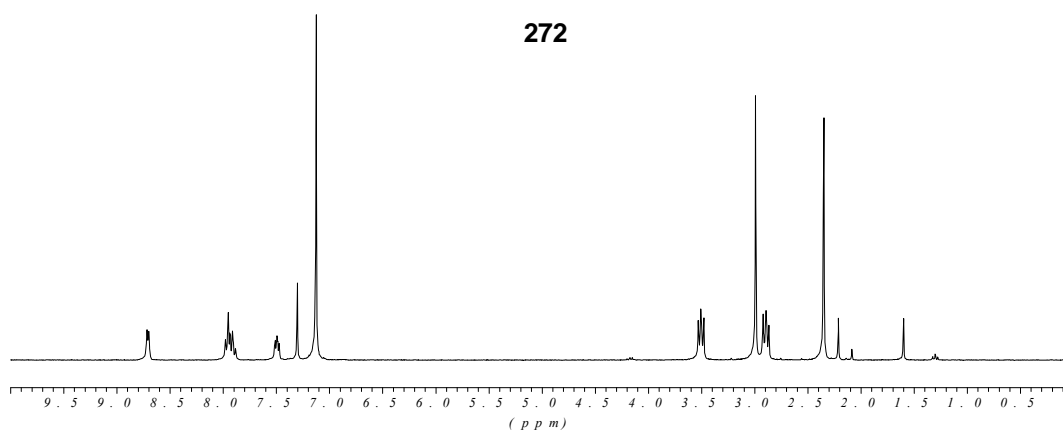






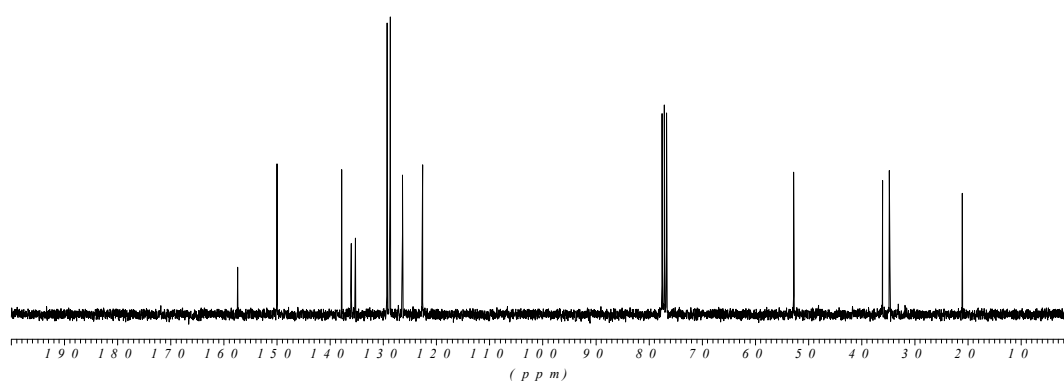


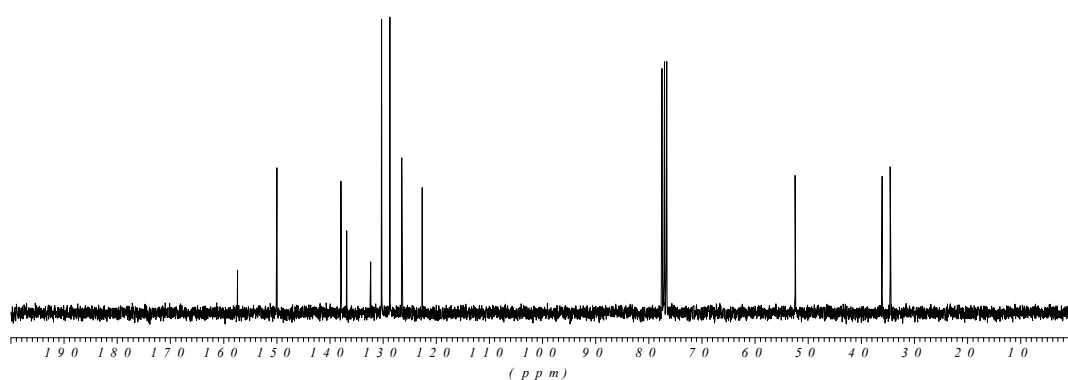
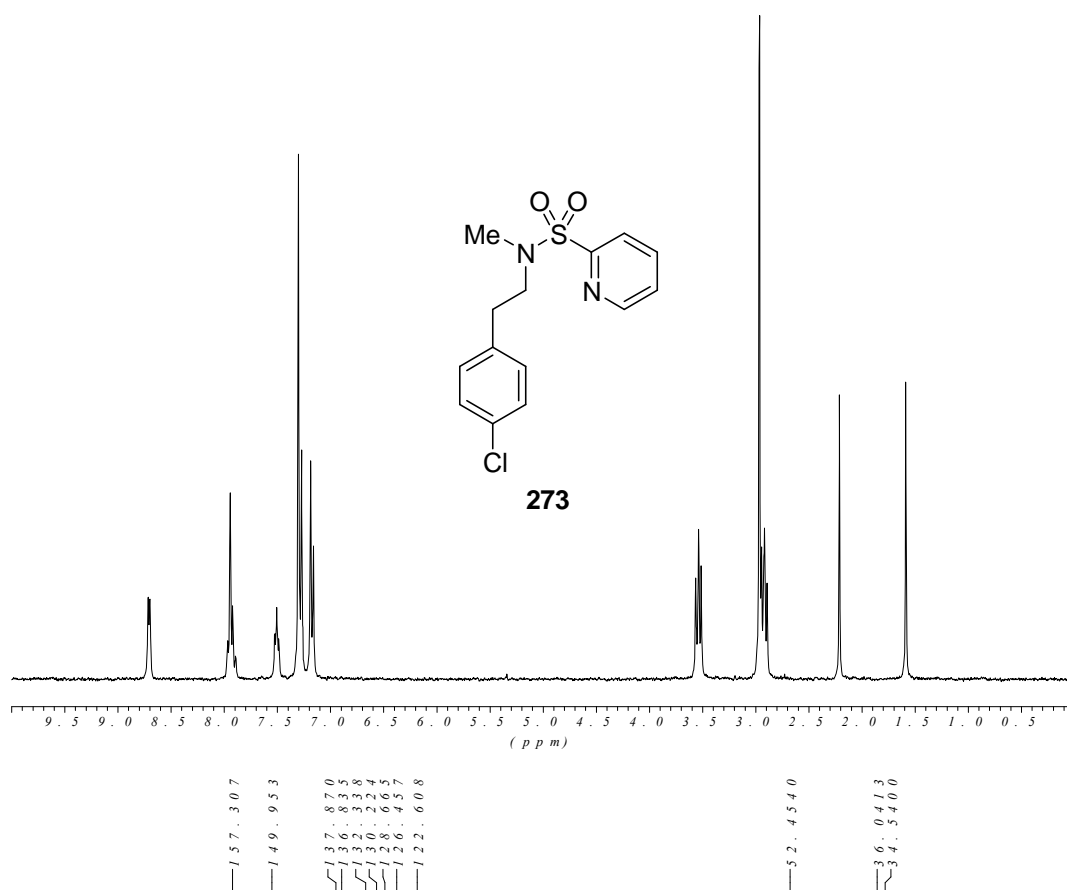
272

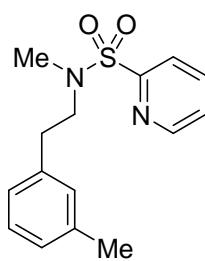


— 157.409
— 149.946
— 137.826
— 135.226
— 135.226
— 129.241
— 128.391
— 122.630

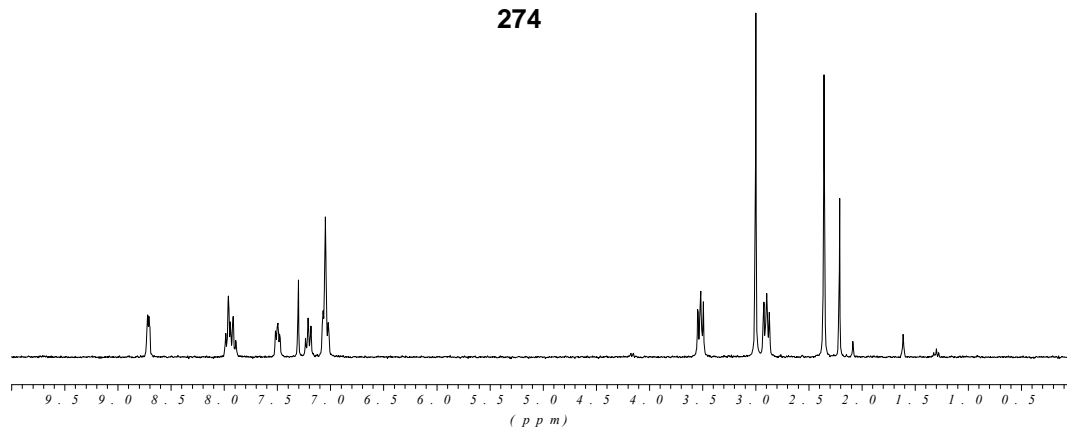
— 52.7455
— 36.9486
— 34.7222
— 21.0279



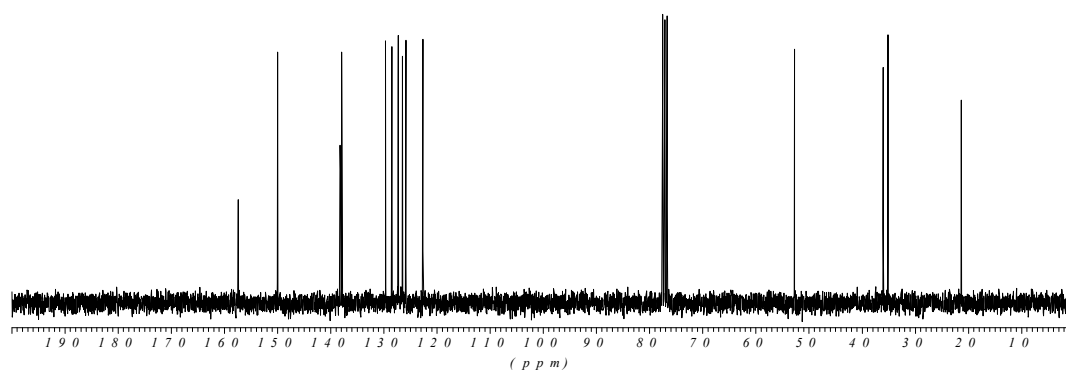


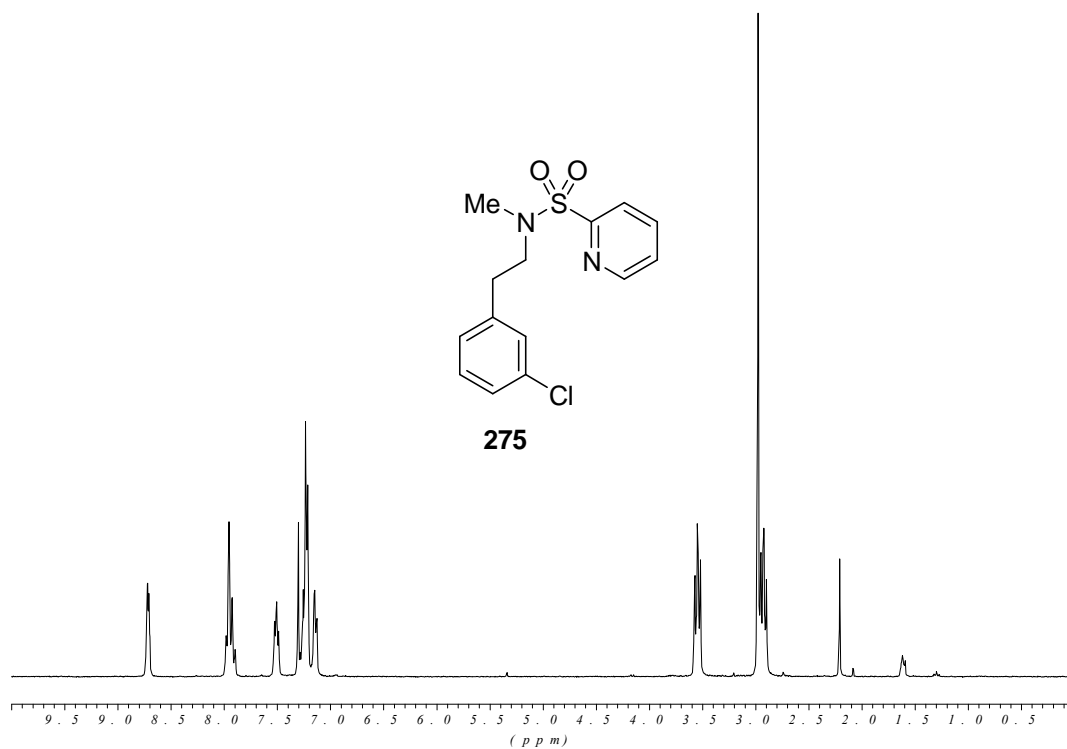


274

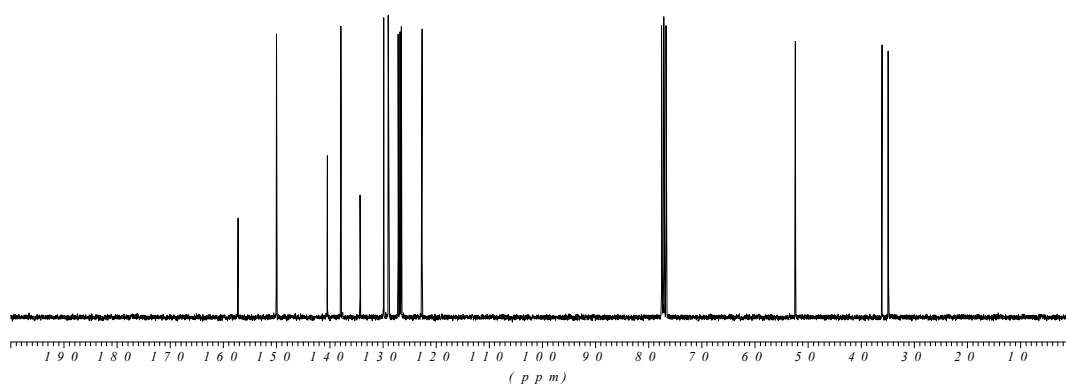


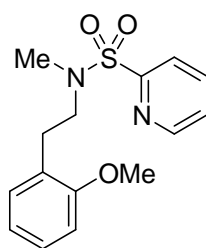
— 157.365
 — 149.968
 — 138.278
 — 138.139
 — 137.877
 — 129.049
 — 128.491
 — 126.273
 — 125.837
 — 122.623
 — 52.7091
 — 36.0340
 — 35.1230
 — 21.3559



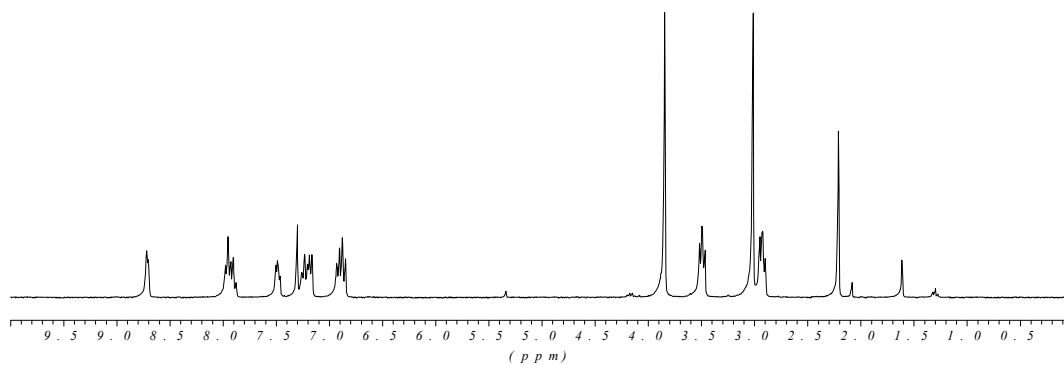


— 157.256
 — 149.982
 — 140.413
 — 137.006
 — 134.277
 — 130.838
 — 128.934
 — 127.105
 — 126.525
 — 122.066
 — 52.3666
 — 36.0705
 — 34.8732

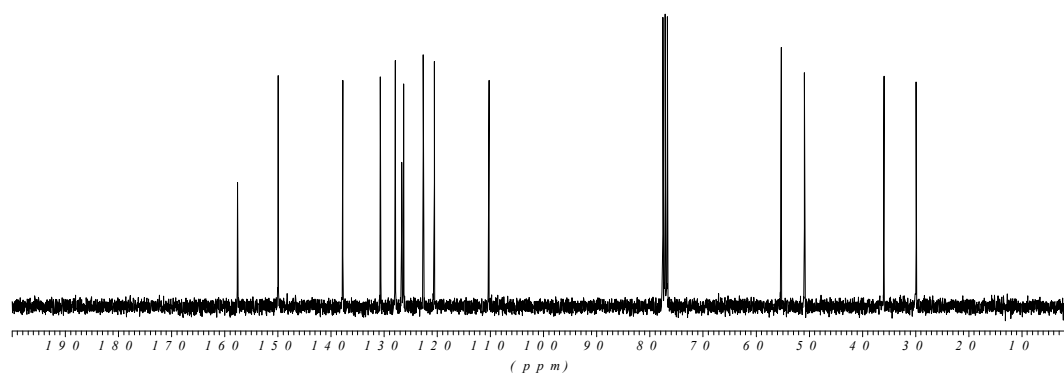


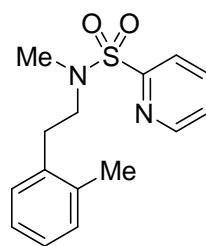


276

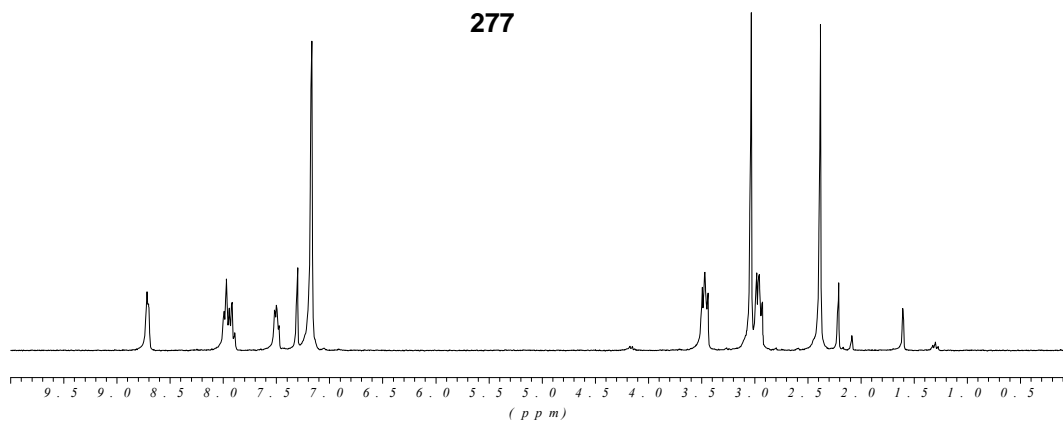


— 157.546
 — 149.924
 — 137.782
 — 130.647
 — 127.902
 — 126.982
 — 126.323
 — 122.601
 — 120.523
 — 110.284
 — 55.2672
 — 50.8725
 — 35.8883
 — 29.8756



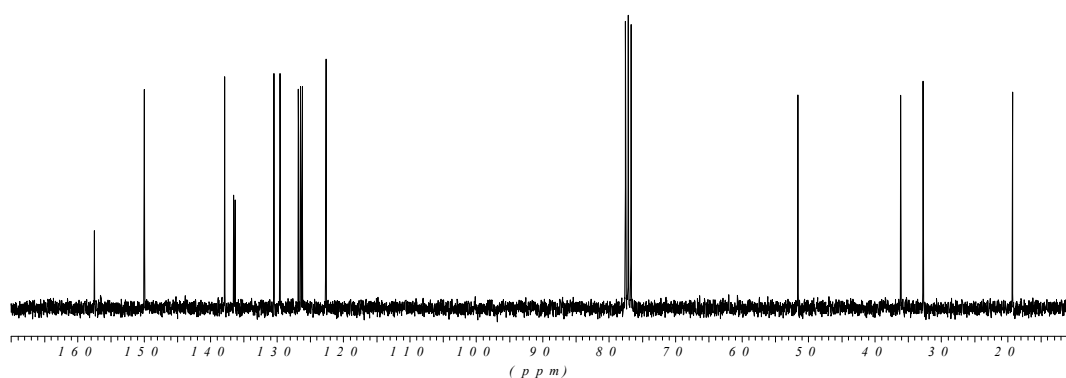


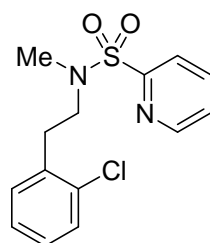
277



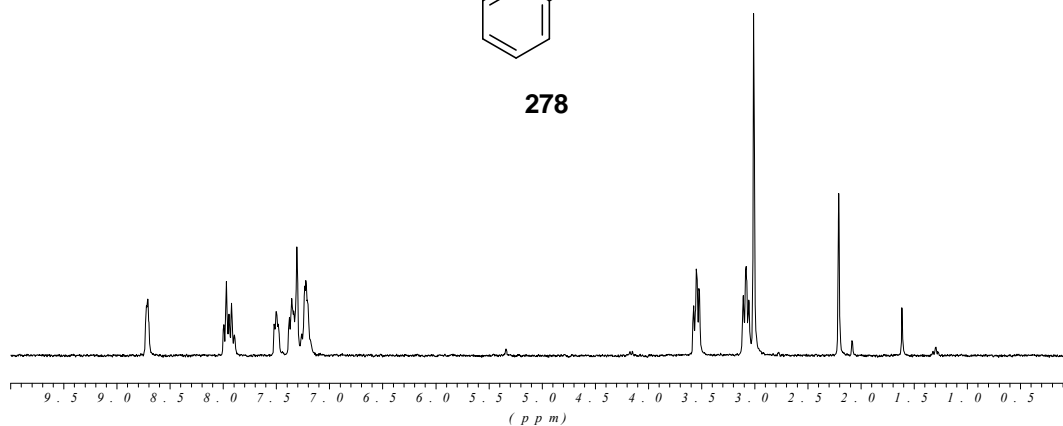
— 157.453
— 149.961
— 137.862
— 136.907
— 136.288
— 130.414
— 129.539
— 126.748
— 126.442
— 126.185
— 122.630

— 51.5649
— 36.0777
— 32.7107
— 19.2569



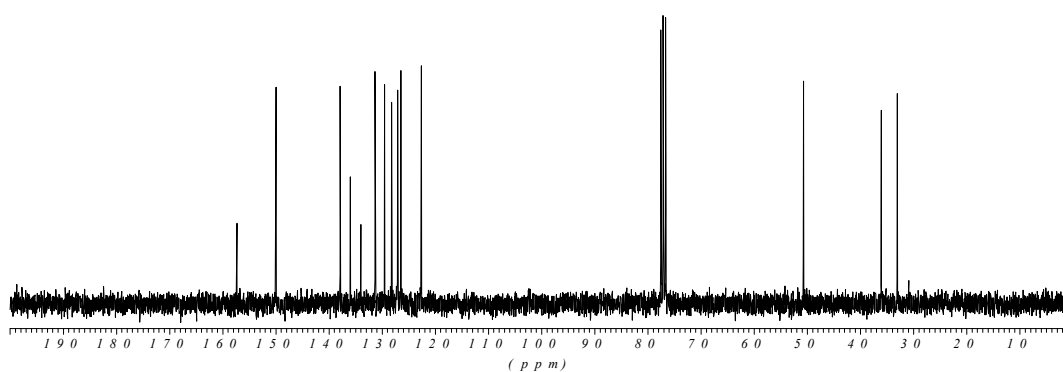


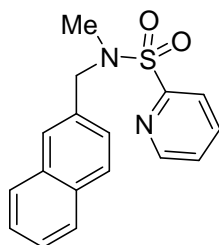
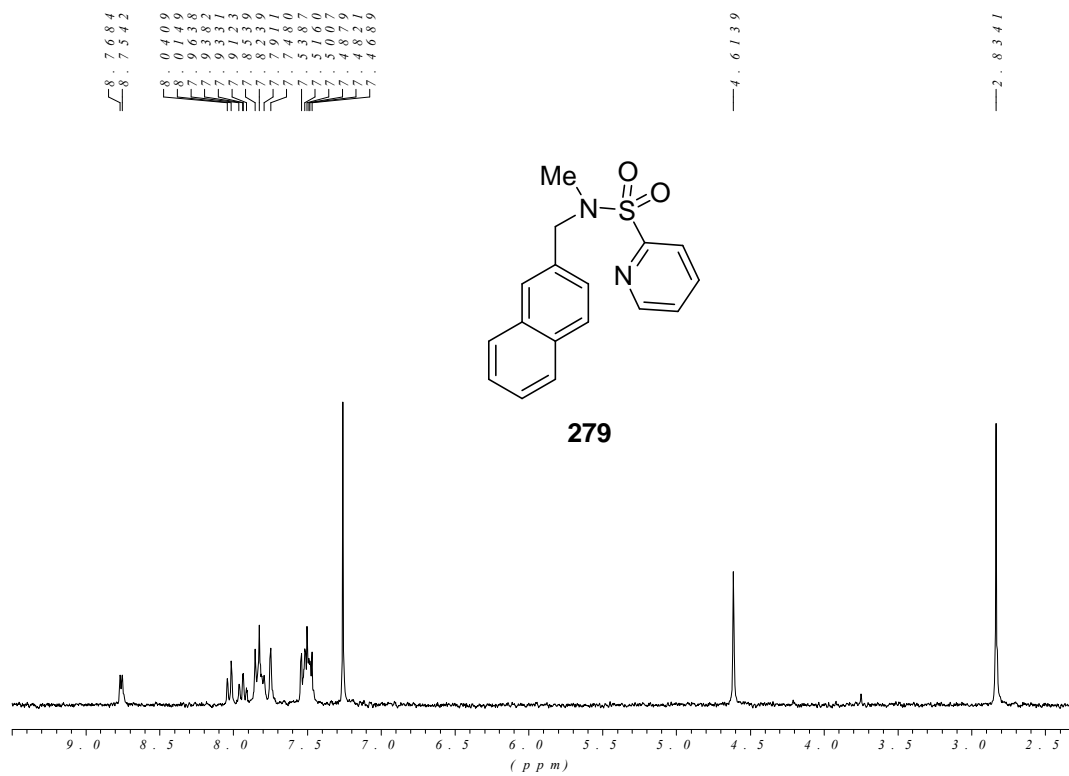
278



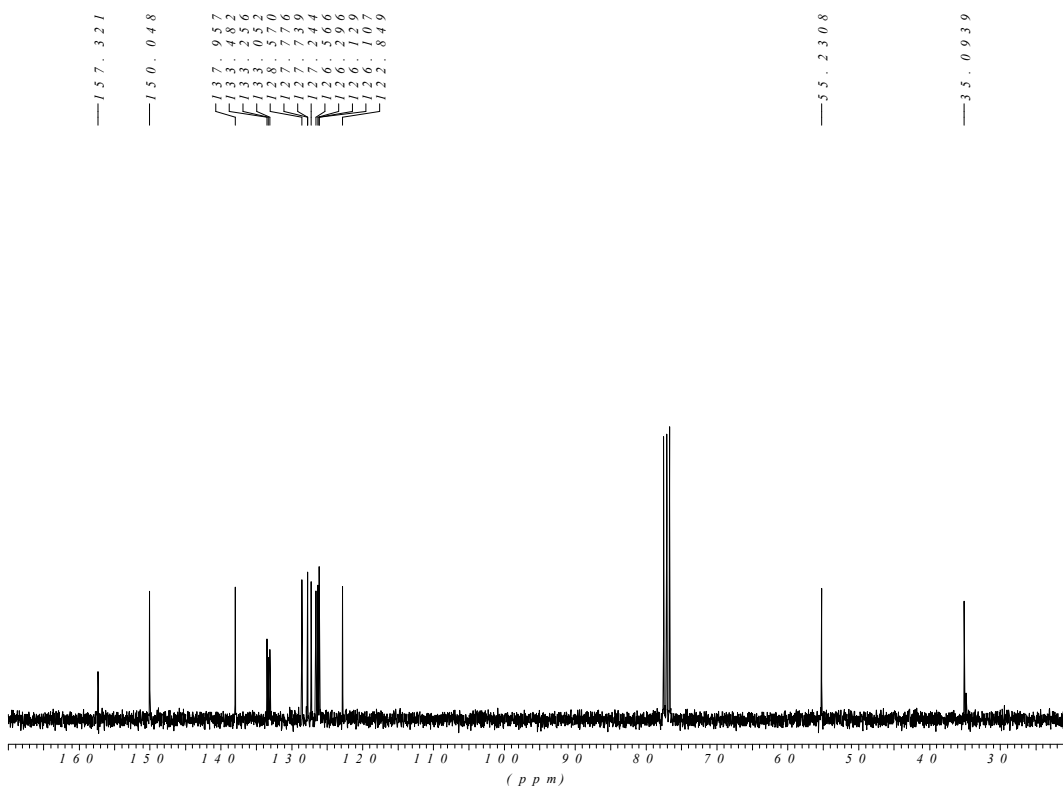
1.57, 3.43
1.49, 9.82
1.37, 8.70
1.35, 9.38
1.33, 9.85
1.31, 3.03
1.29, 5.25
1.28, 1.77
1.26, 9.64
1.22, 6.45

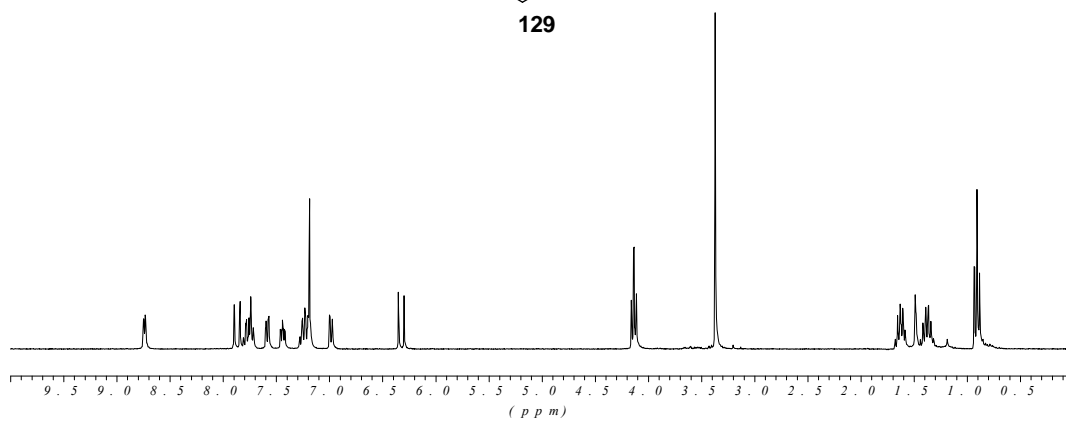
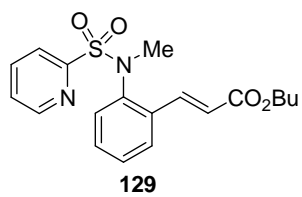
5.0, 7.122
3.6, 0.777
3.5, 0.459



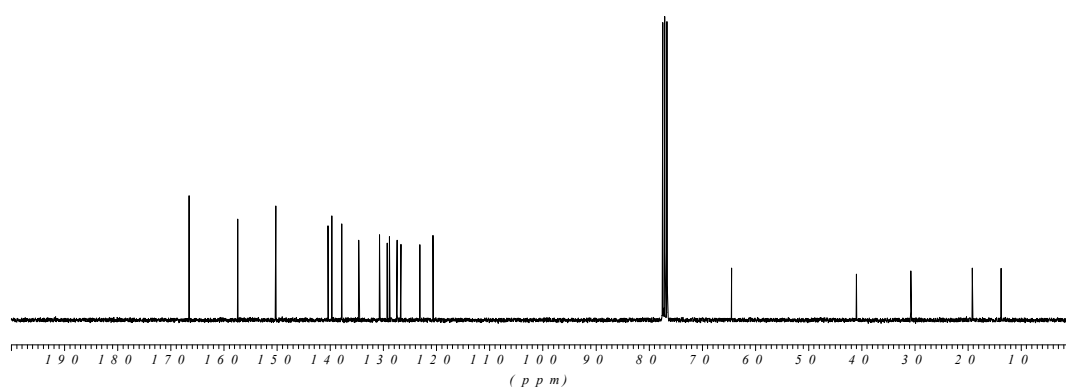


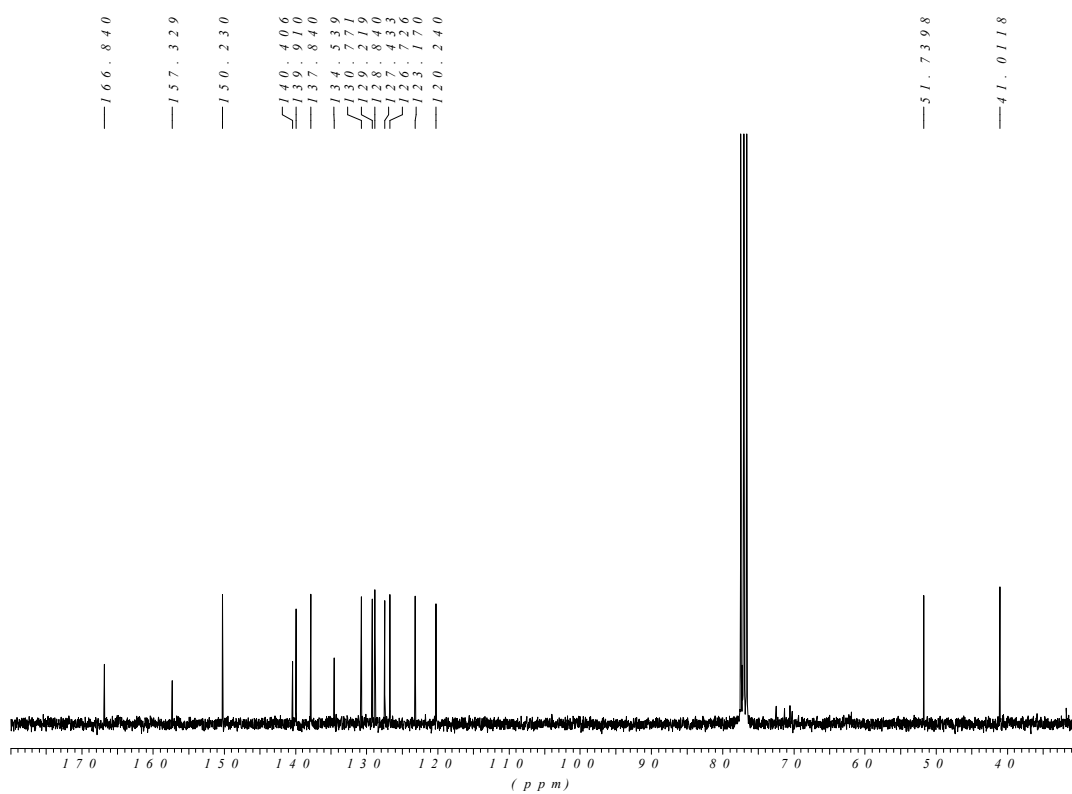
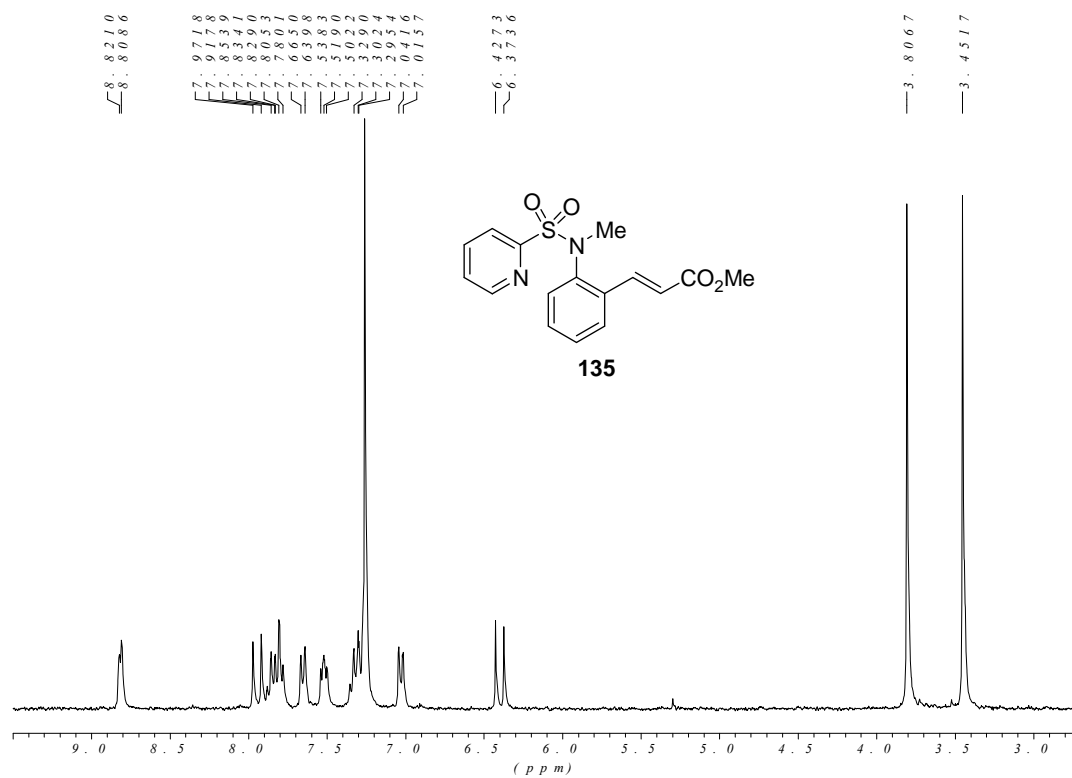
279

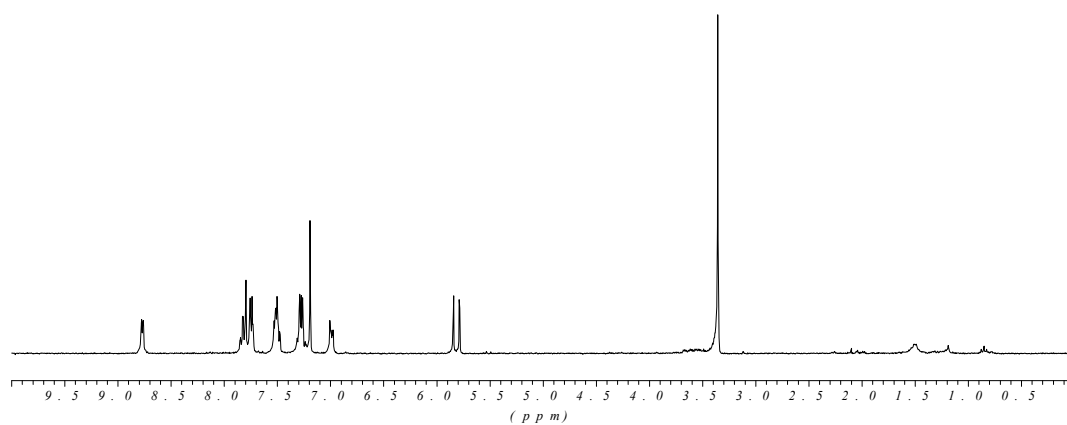
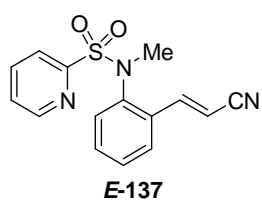




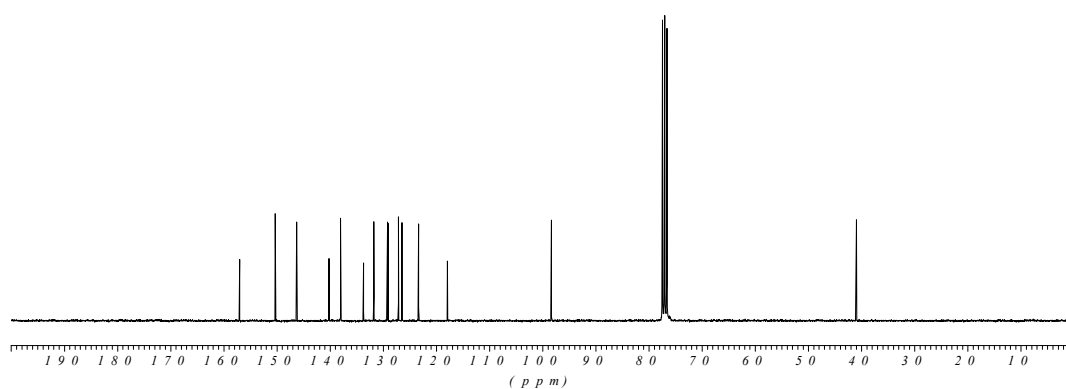
— 1.66, 5.1
 — 1.57, 3.7
 — 1.50, 2.3
 — 1.40, 4.0
 — 1.39, 3.9
 — 1.37, 3.8
 — 1.34, 3.6
 — 1.30, 3.0
 — 1.29, 2.6
 — 1.28, 2.9
 — 1.27, 4.2
 — 1.26, 3.1
 — 1.20, 0.7
 — 6.4, 4.8, 6
 — 4.0, 9.3, 8
 — 3.0, 7.7, 2
 — 1.9, 1.9, 8
 — 1.3, 7.6, 1

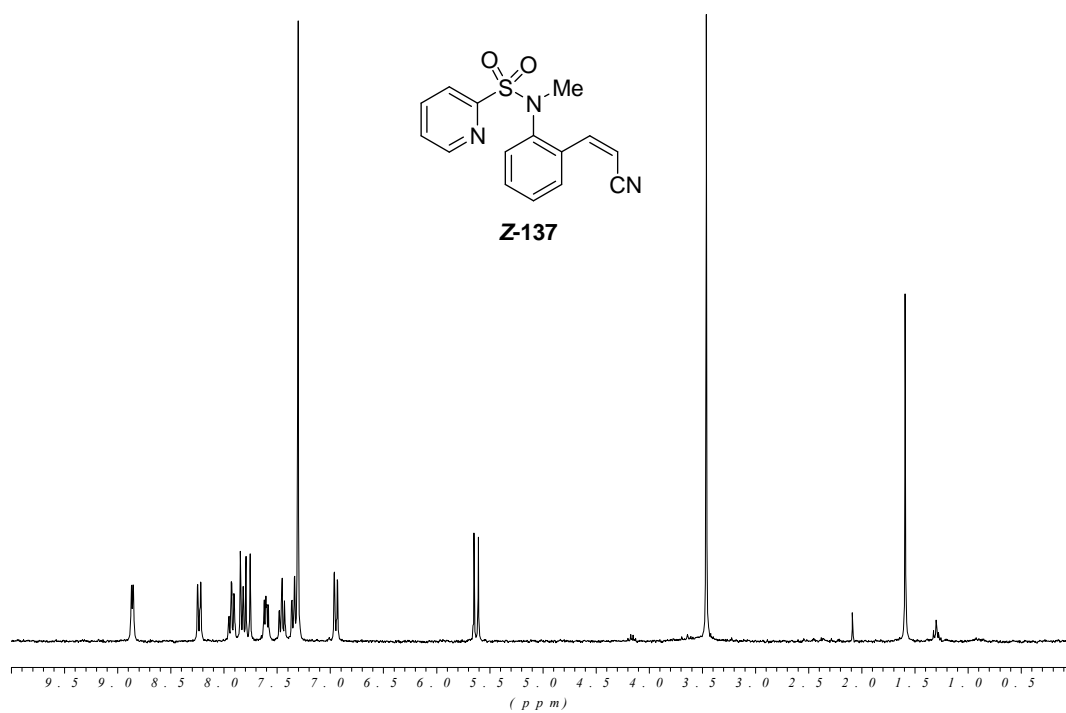






— 1.56, 9.77
 — 1.50, 3.08
 — 1.46, 2.64
 — 1.40, 1.91
 — 1.38, 0.17
 — 1.33, 6.82
 — 1.31, 7.84
 — 1.29, 2.09
 — 1.27, 0.49
 — 1.25, 5.22
 — 1.23, 3.54
 — 1.17, 9.28
 — 9.8, 3.500
 — 4.0, 9.587

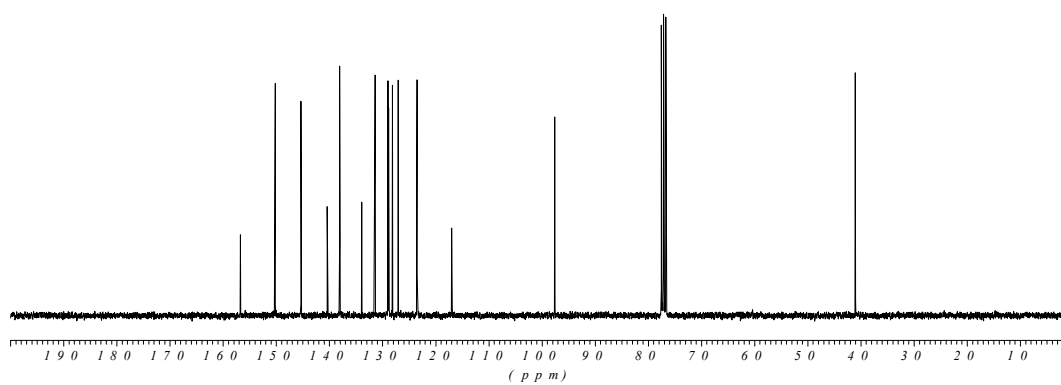


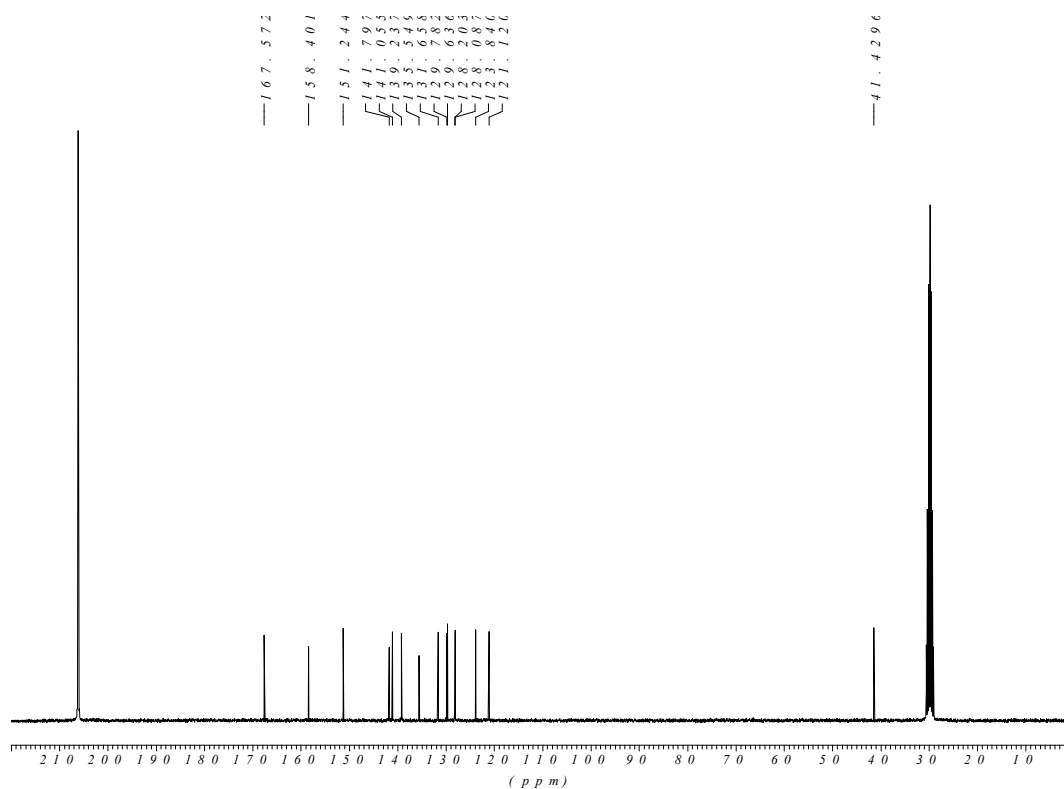
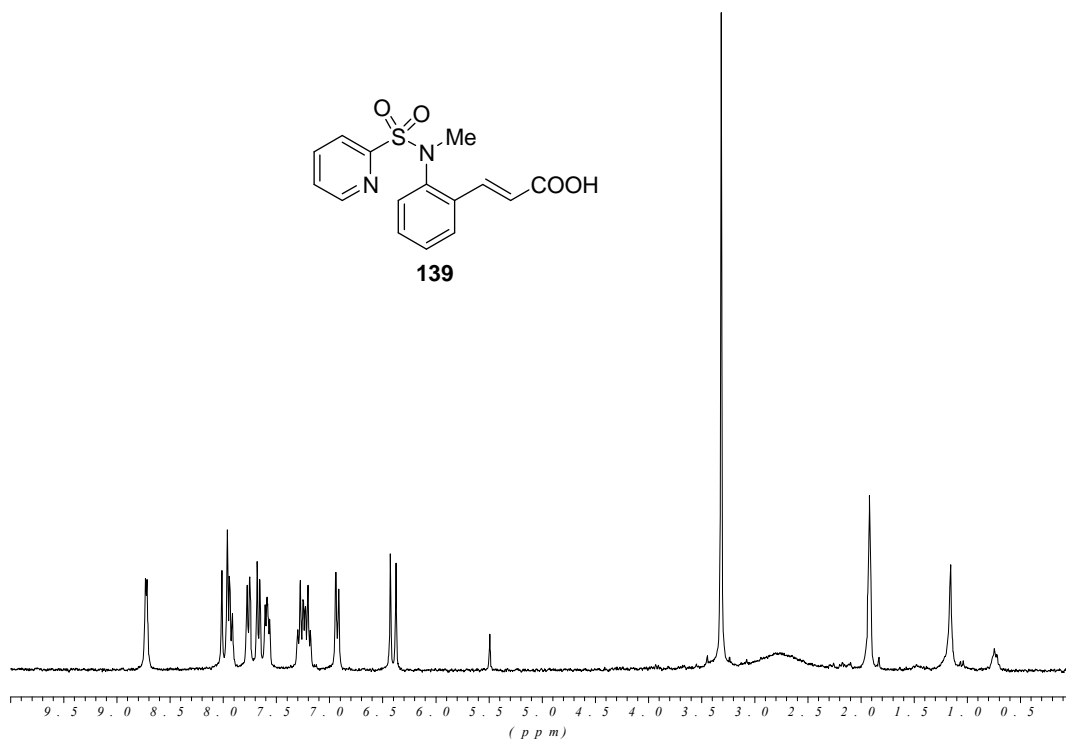
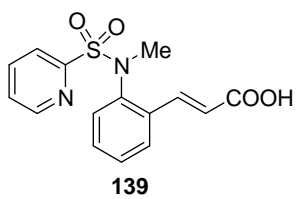


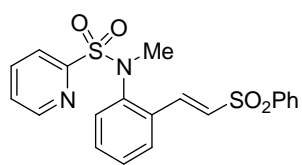
— 156.782
 — 150.194
 — 145.303
 — 140.362
 — 138.045
 — 133.912
 — 131.427
 — 128.978
 — 128.825
 — 127.061
 — 123.498
 — 116.946

 — 97.5963

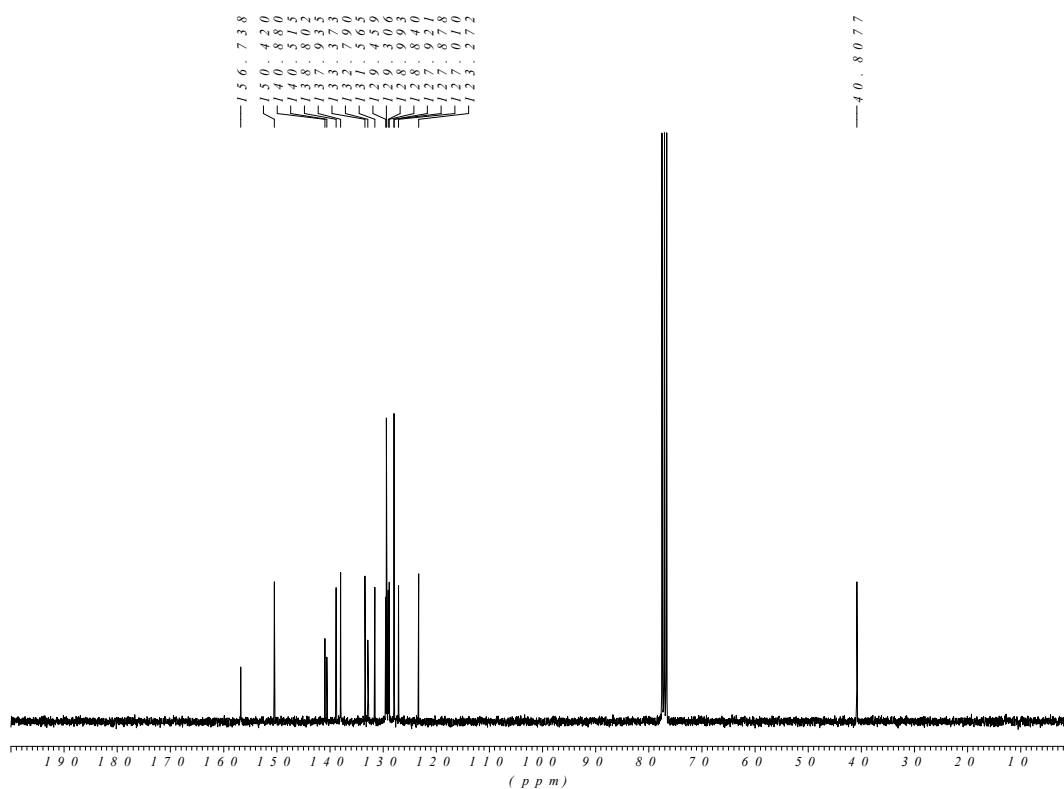
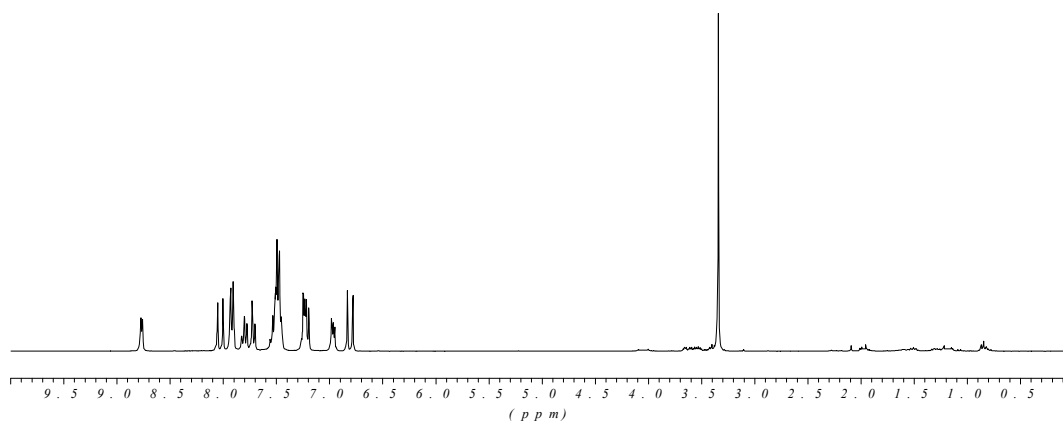
 — 41.0118

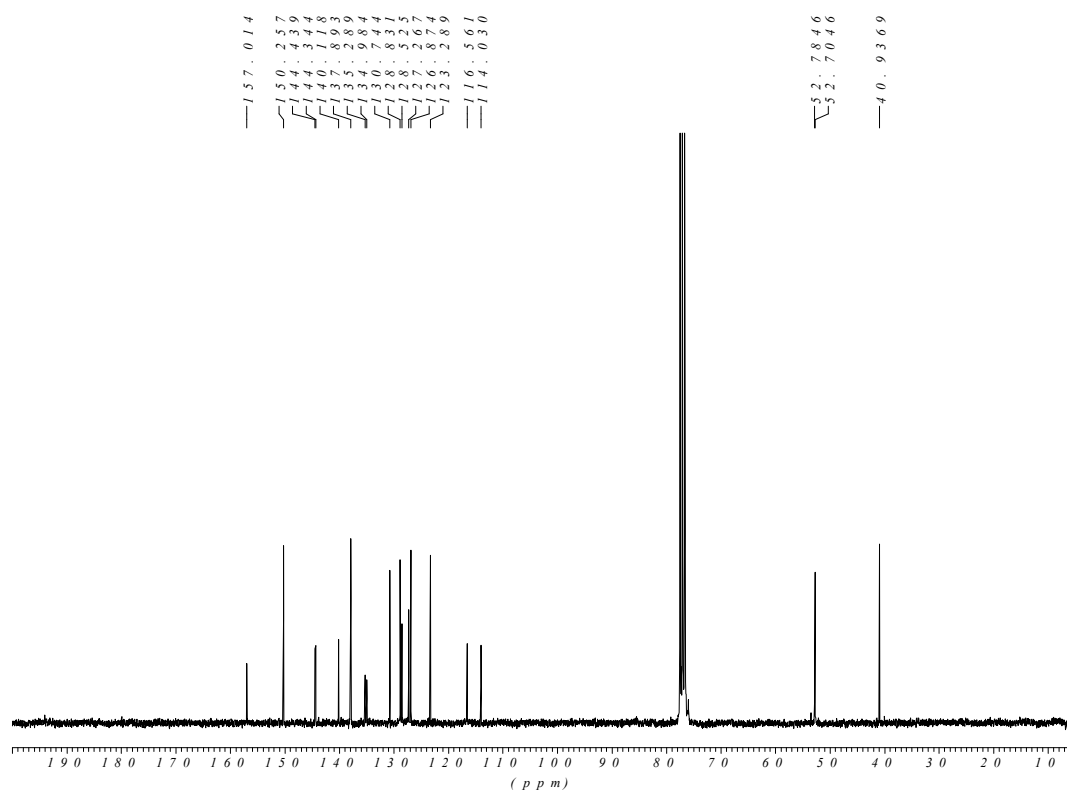
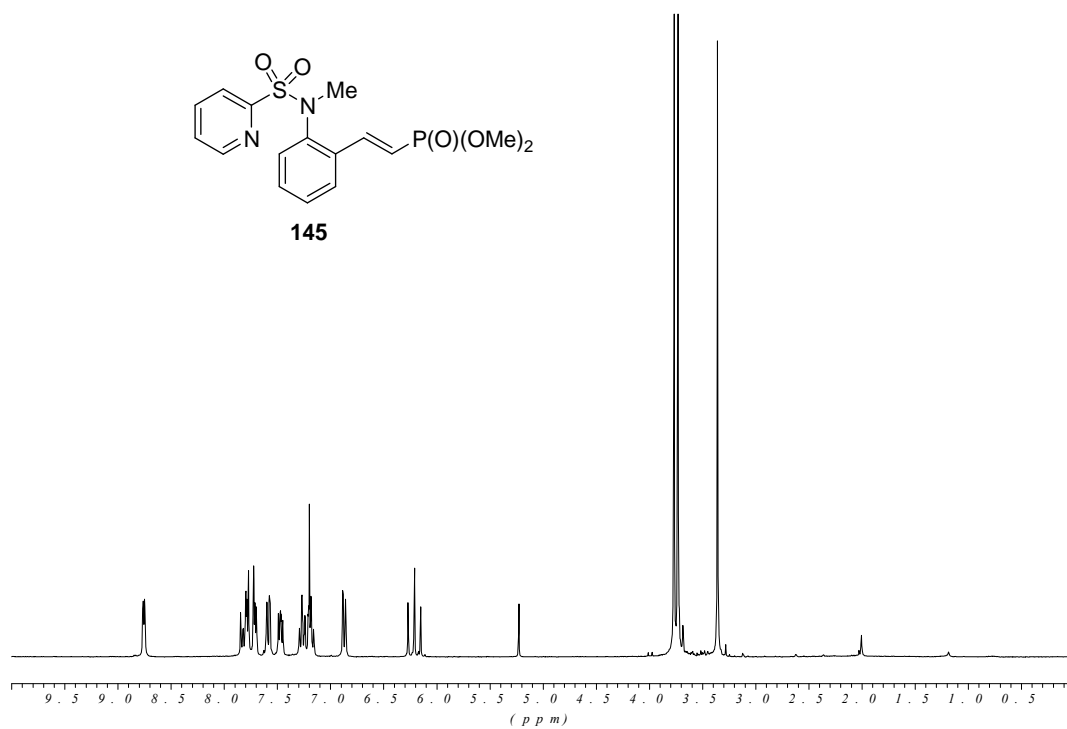
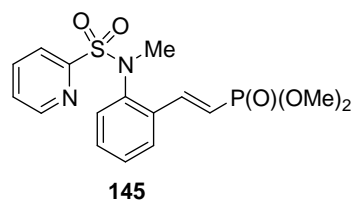


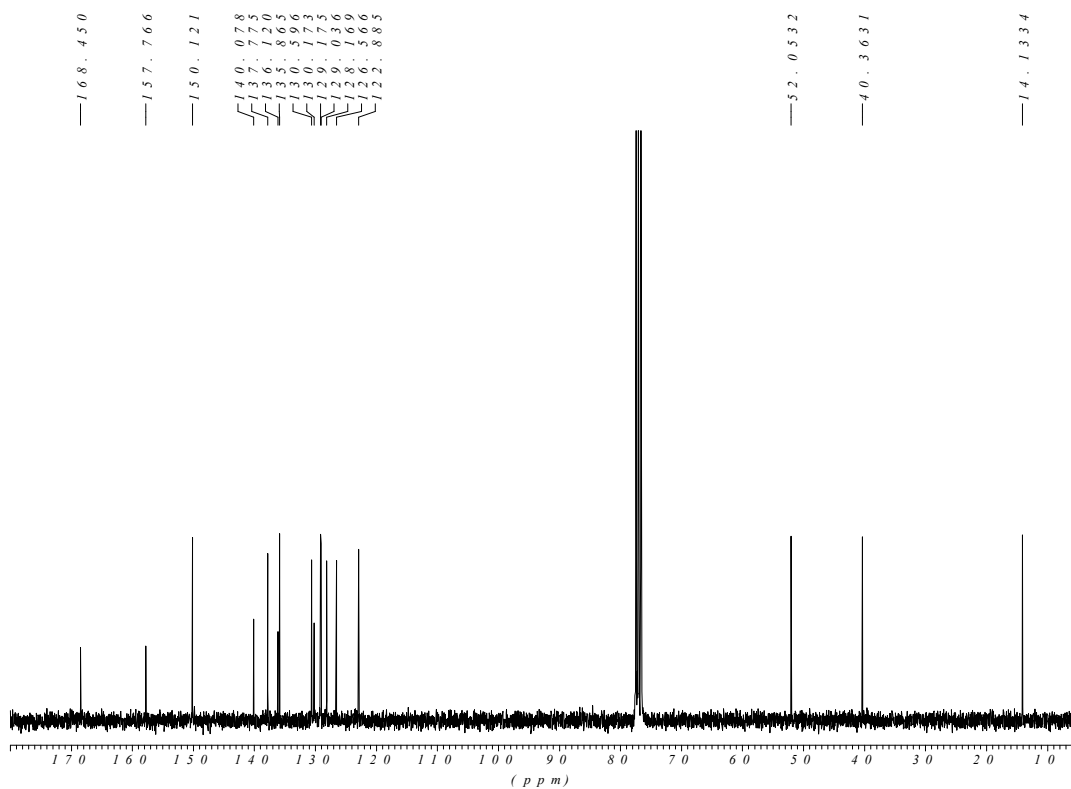
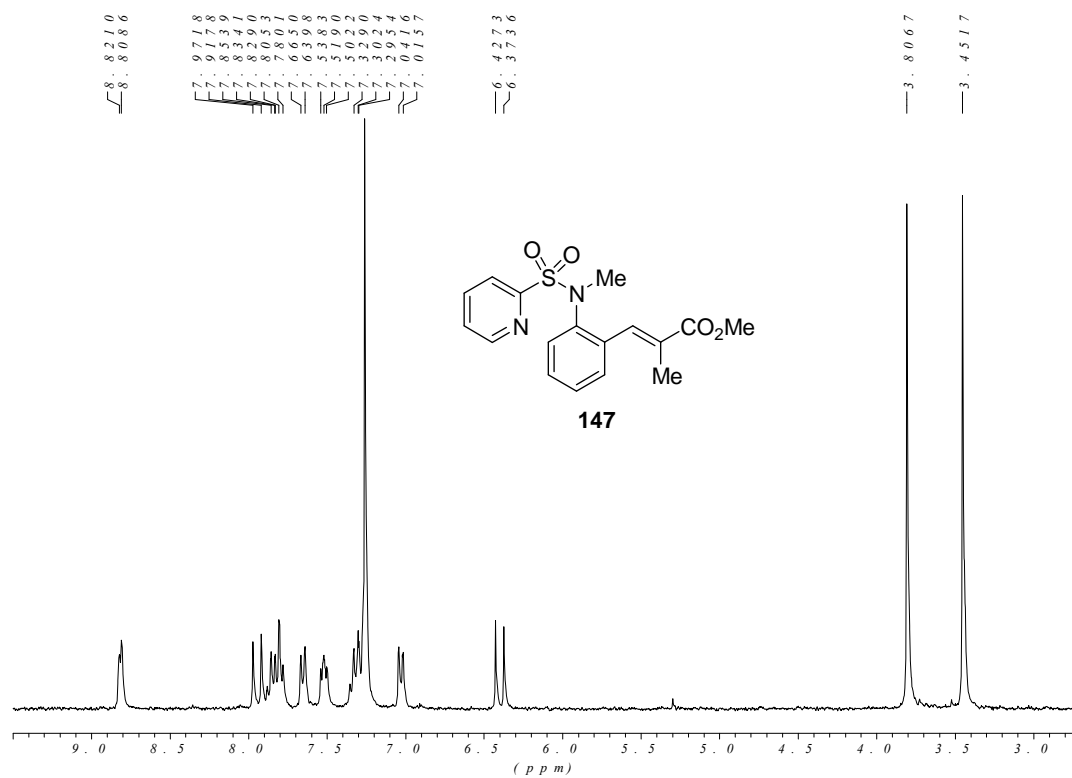


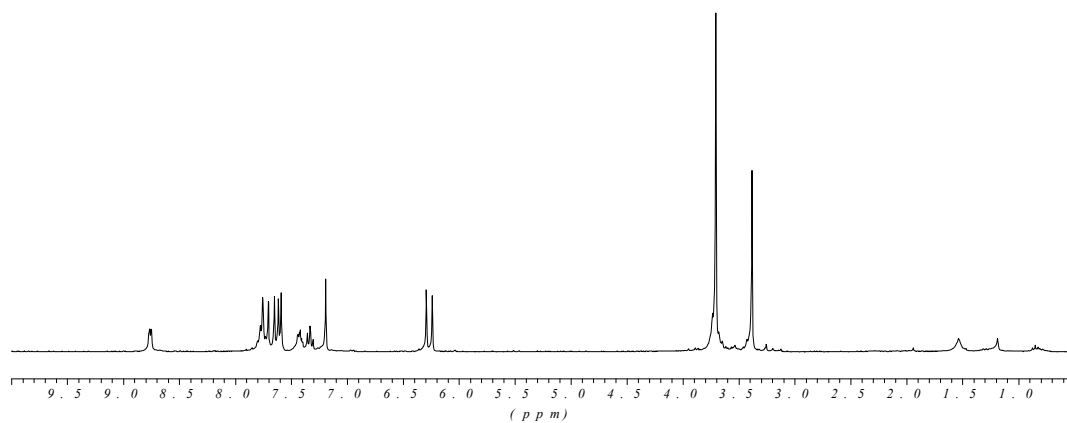
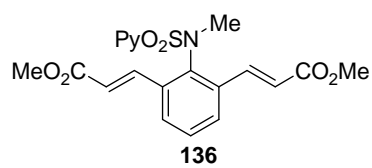


141



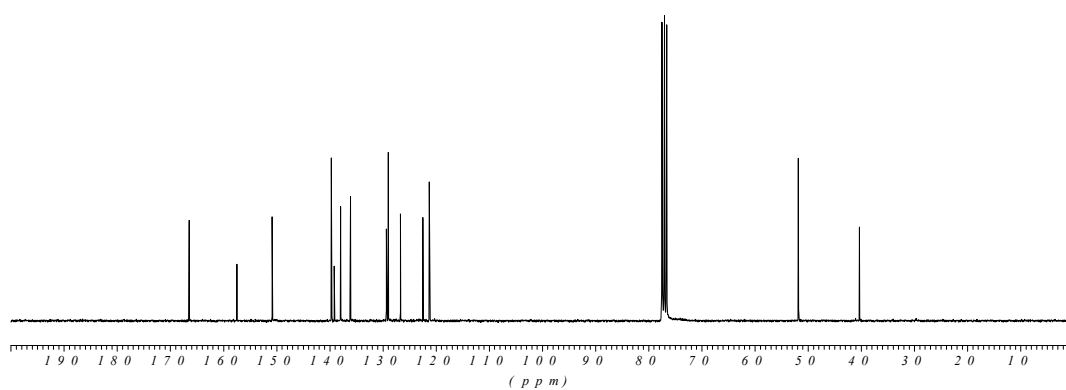


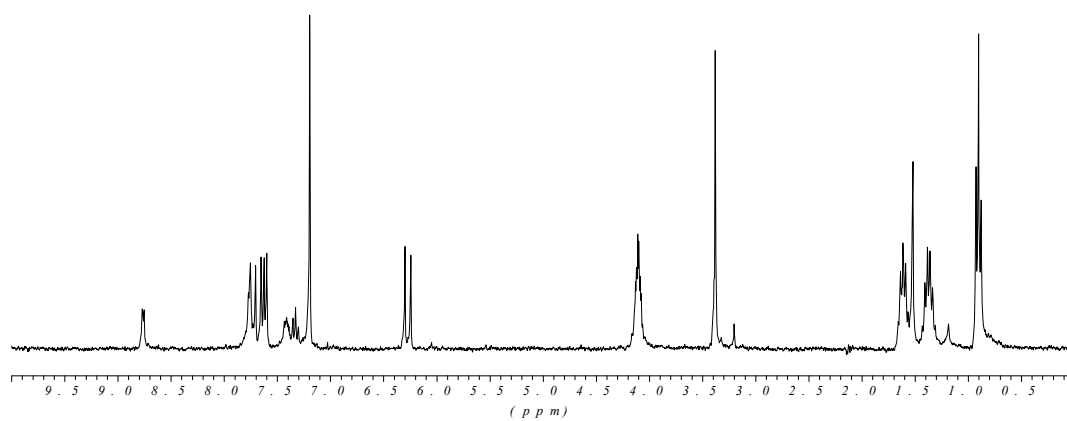
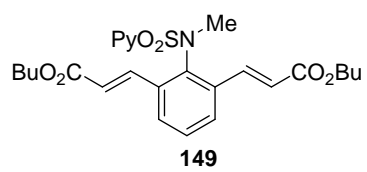




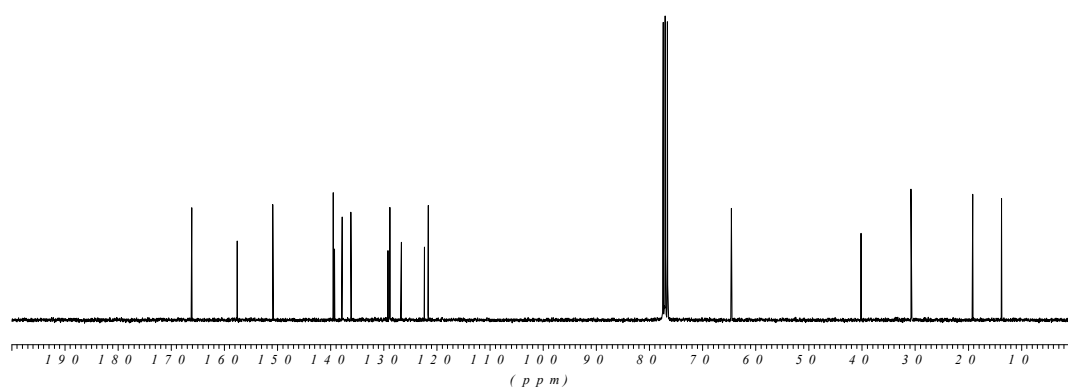
— 1.66, 4.54
 — 1.57, 4.84
 — 1.50, 8.24
 — 3.30, 6.74
 — 3.37, 6.63
 — 3.36, 6.85
 — 2.99, 3.01
 — 2.88, 3.06
 — 2.80, 6.84
 — 2.22, 4.42
 — 1.21, 2.32

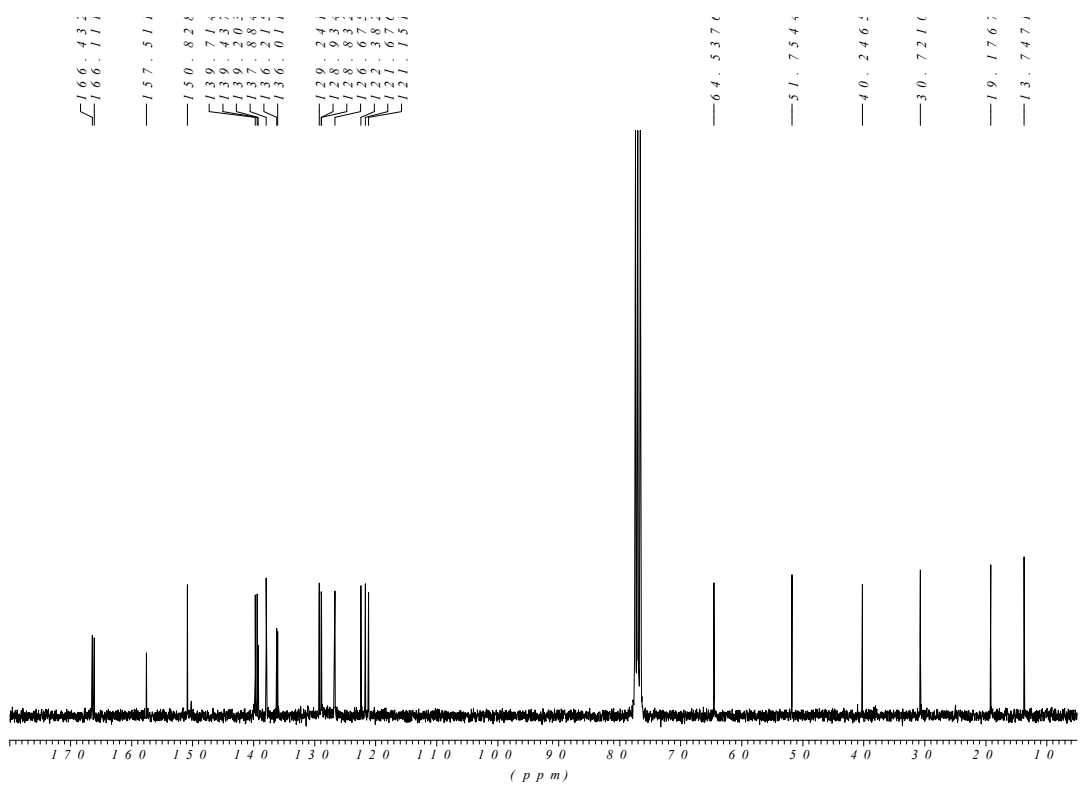
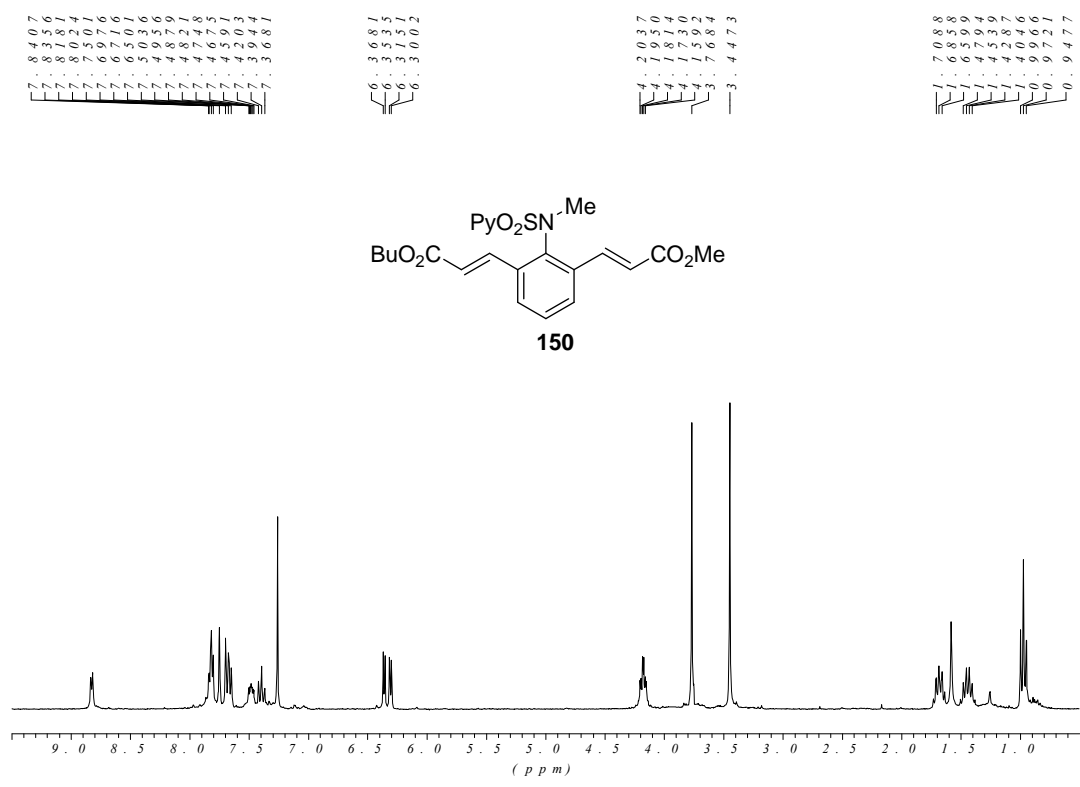
— 51, 80.24
 — 40, 31.14

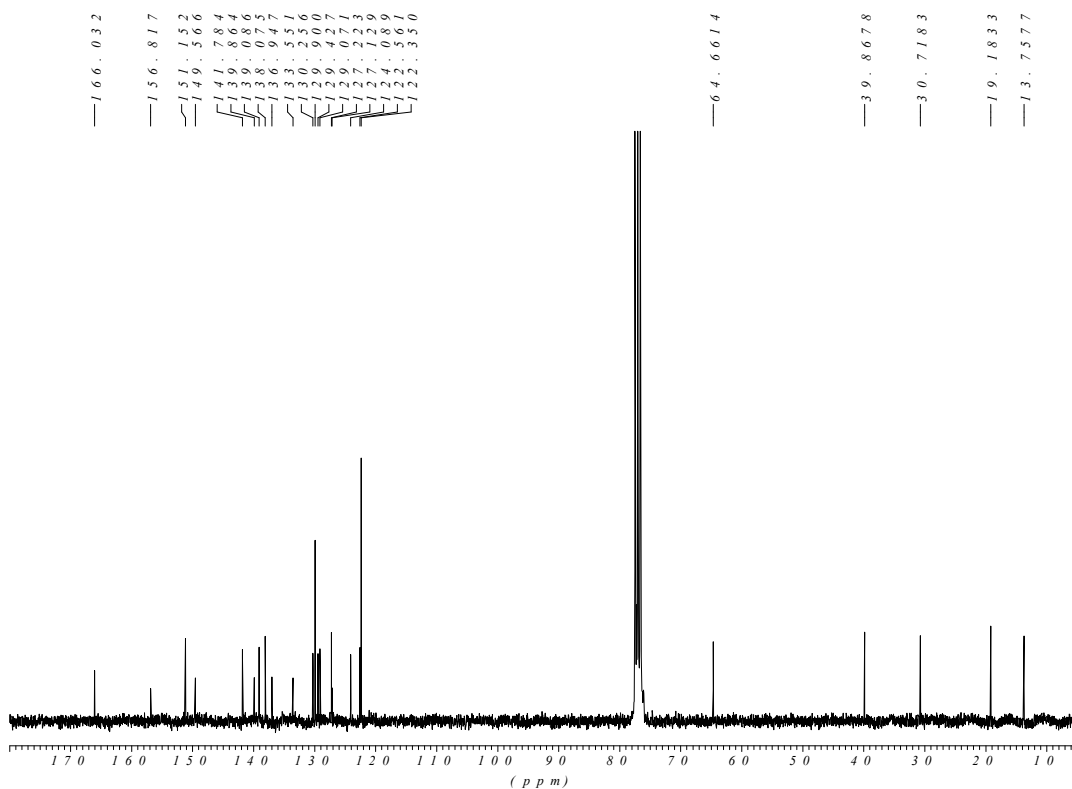
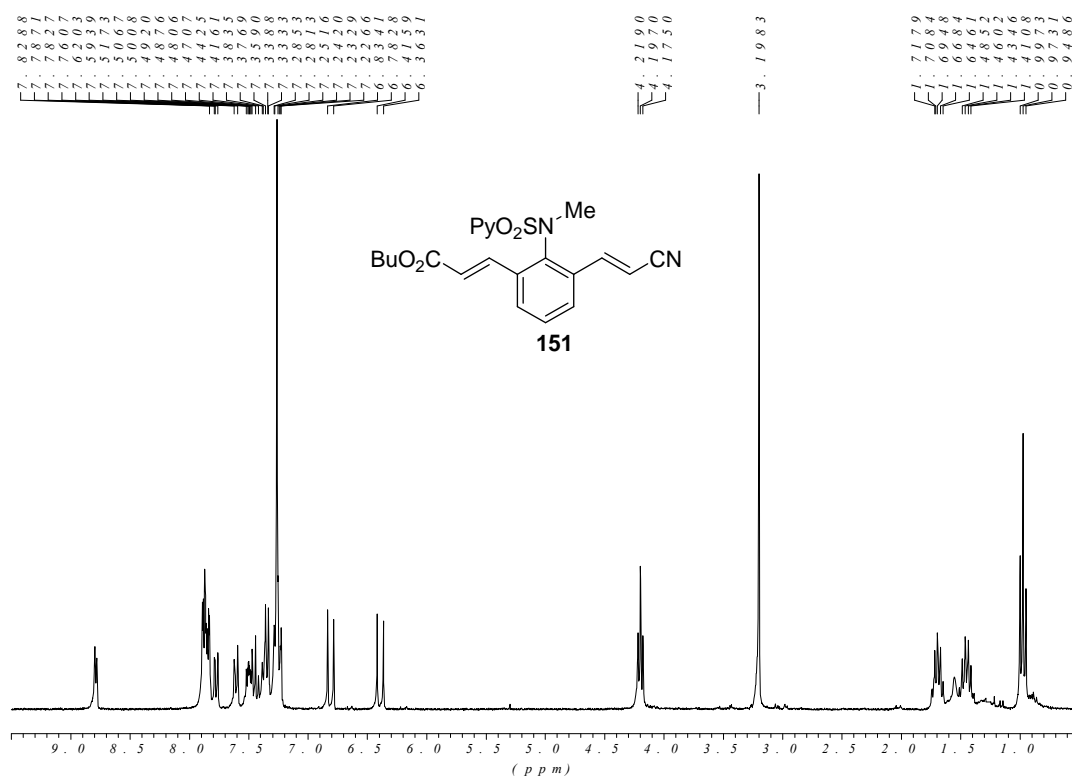


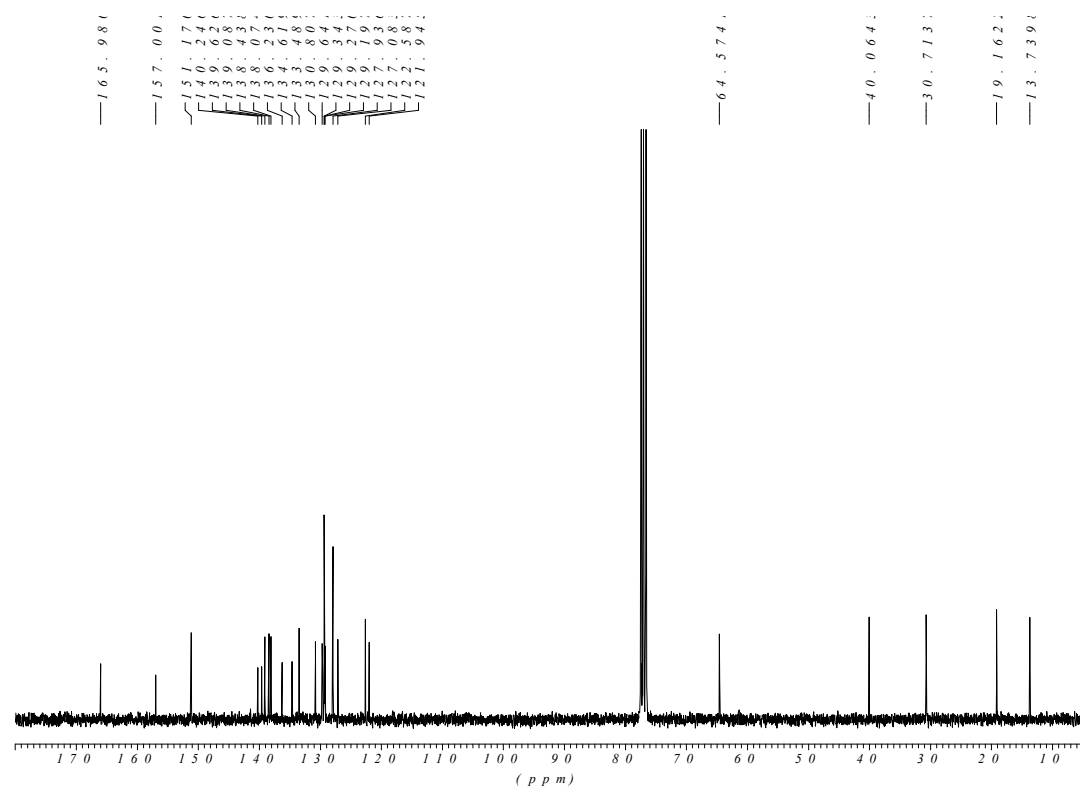
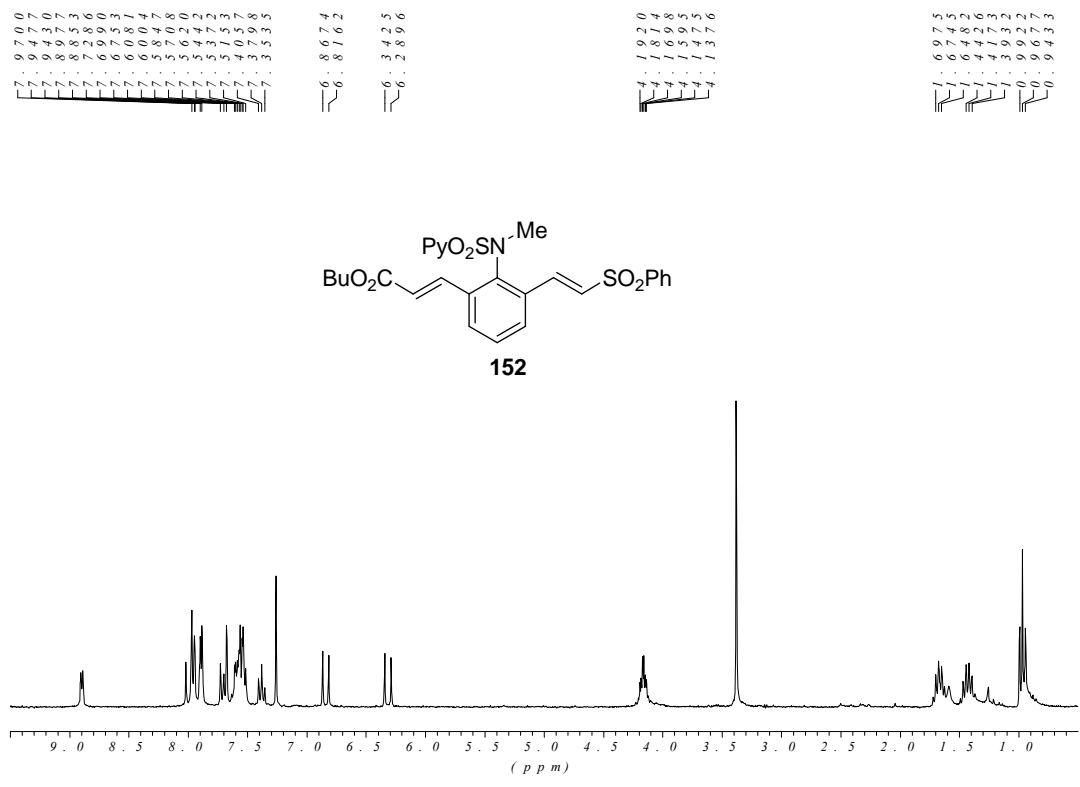


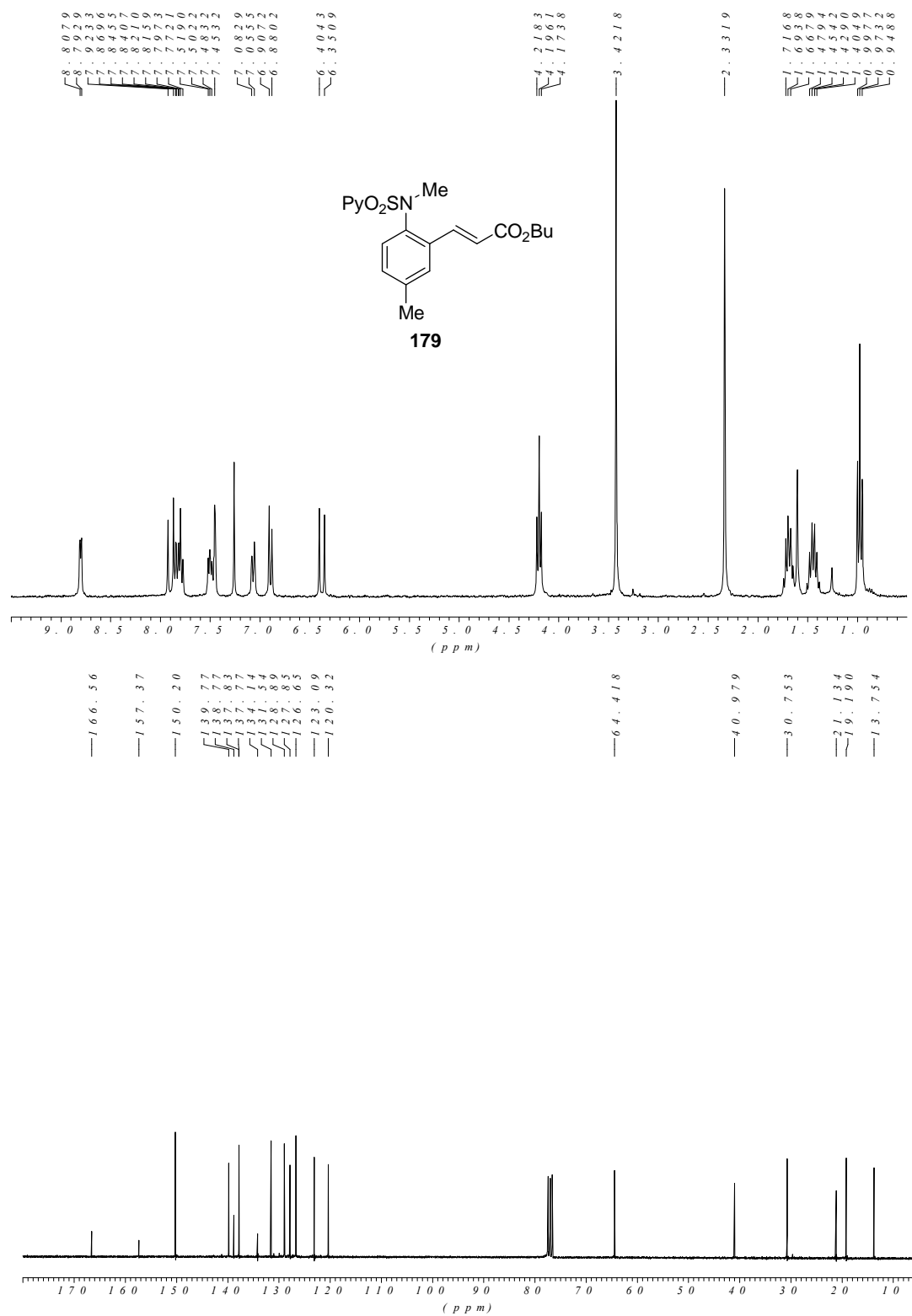
— 1.66, 1.2, — 1.57, .51 — 1.50, .85
 — 1.39, .49, — 1.39, .83, — 1.36, .14
 — 1.29, .19, — 1.28, .82, — 1.26, .70, — 1.22, .34, — 1.21, .59
 — 6.4, .523, — 4.0, .195, — 3.0, .728, — 1.9, .184, — 1.3, .747

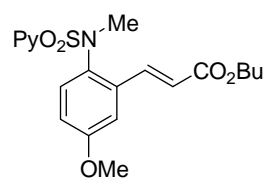




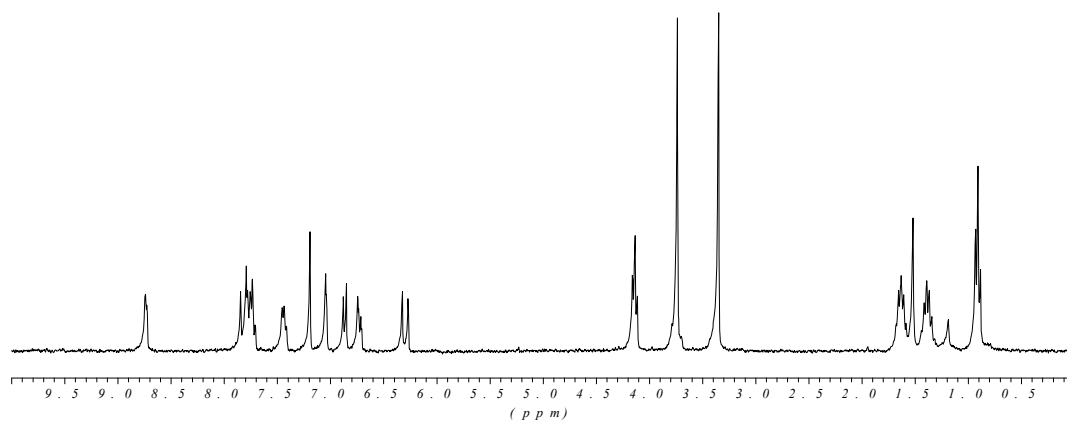




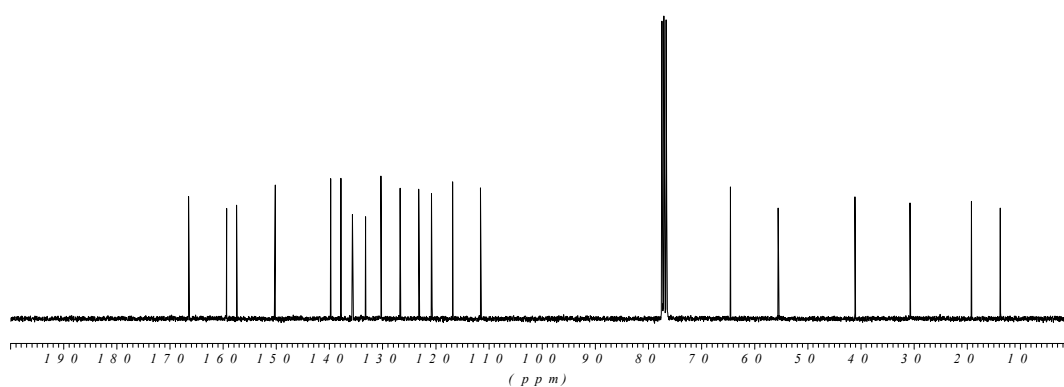


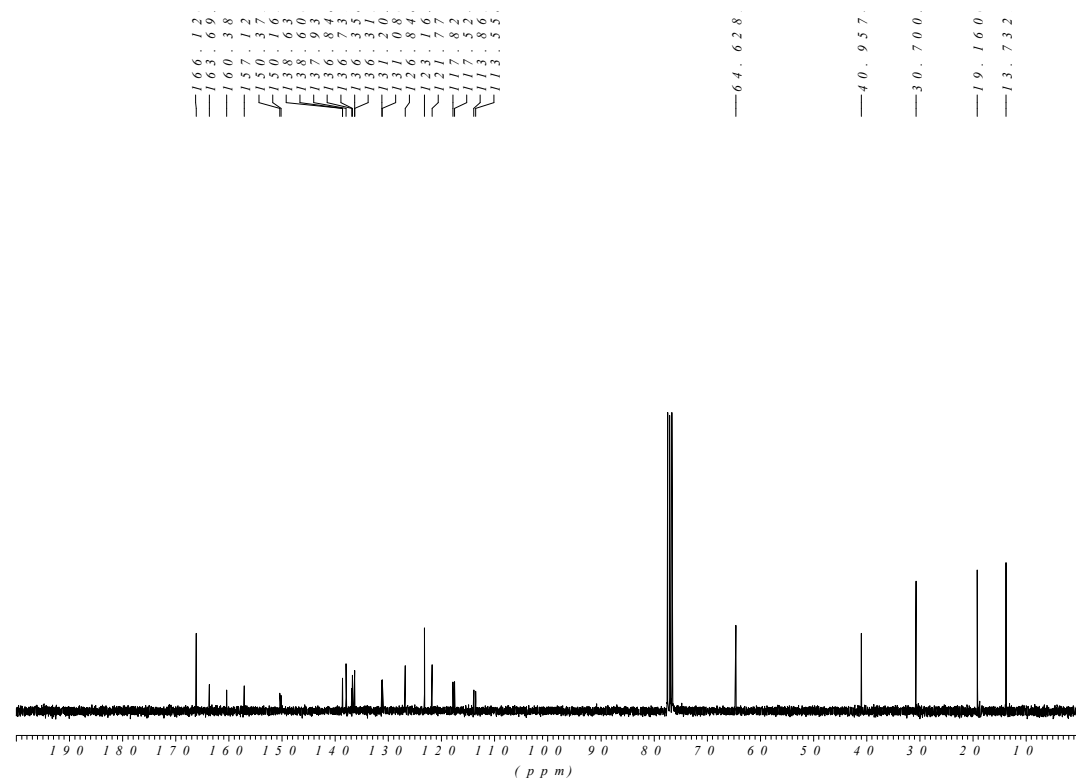
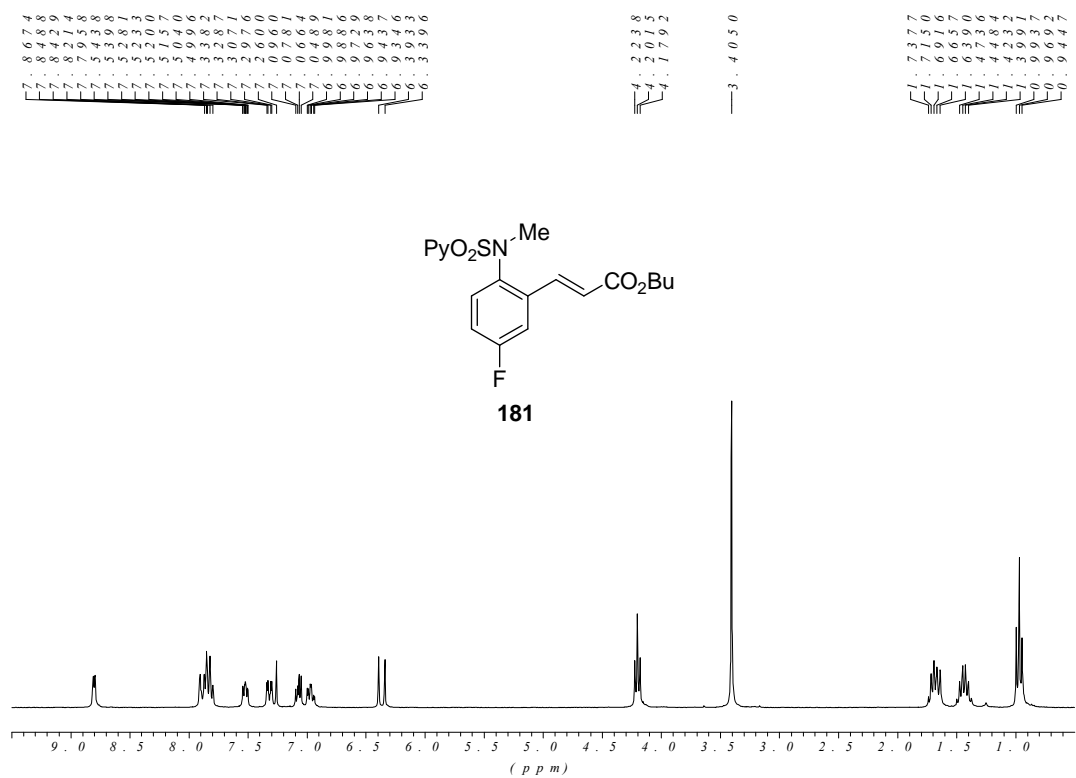


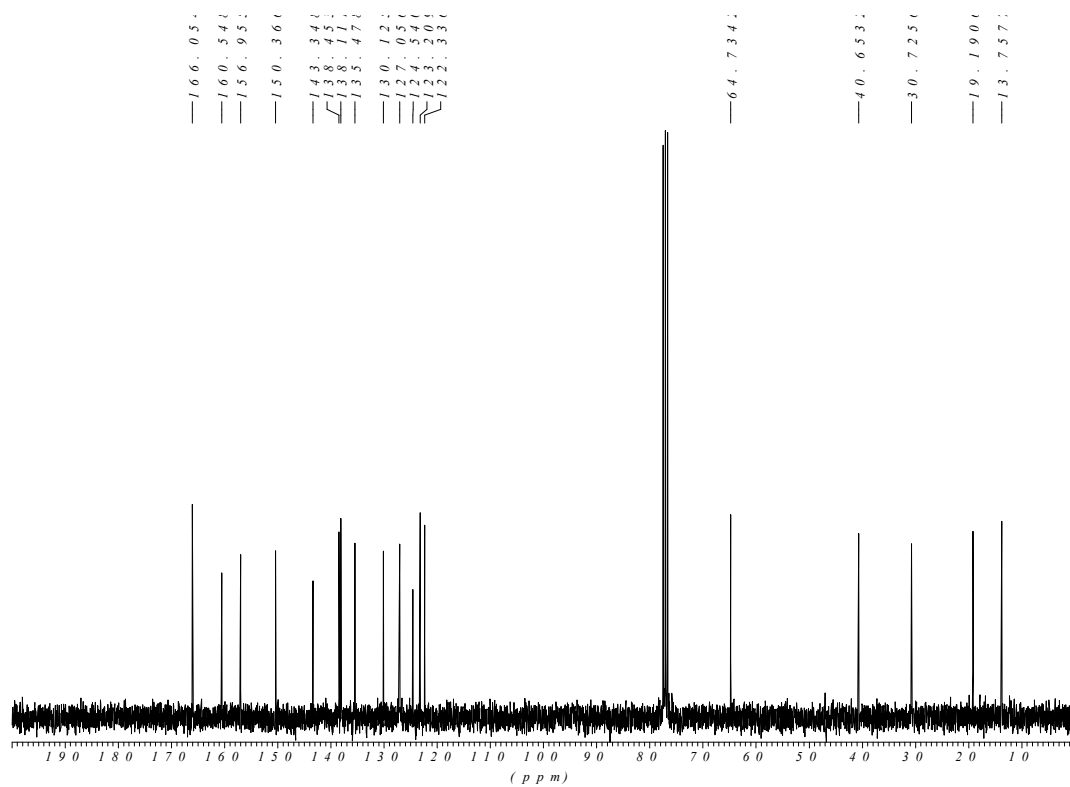
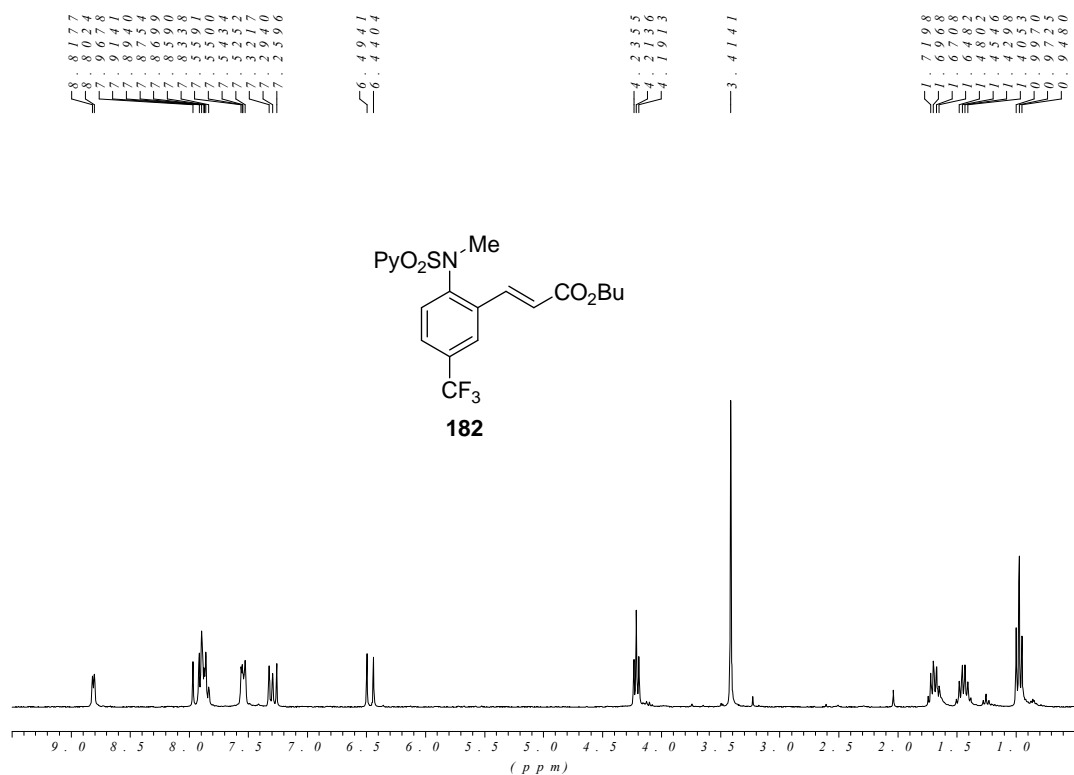
180

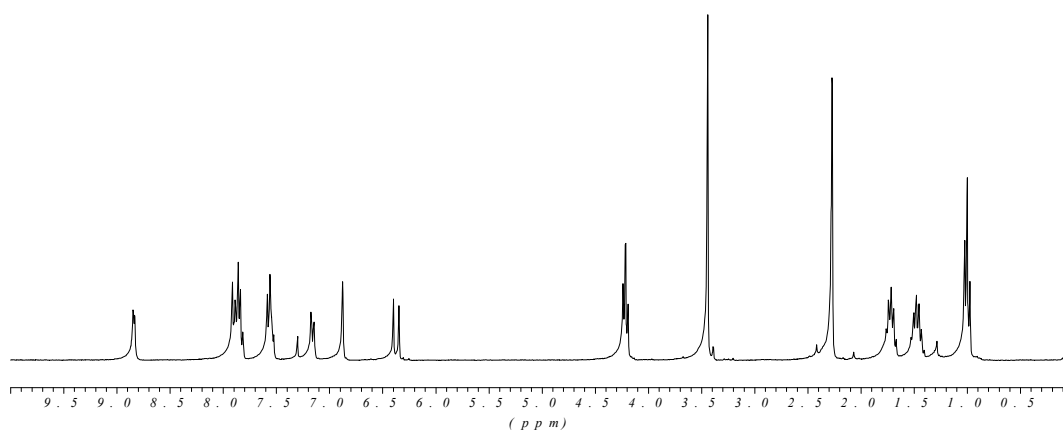
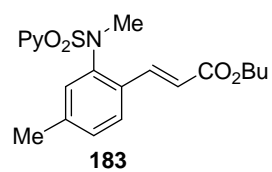


1.66, 4.53
 1.59, 3.55
 1.57, 4.31
 1.50, 2.16
 1.39, 7.43
 1.37, 7.43
 1.35, 6.97
 1.33, 2.05
 1.30, 2.90
 1.26, 6.53
 1.23, 7.55
 1.20, 7.21
 1.16, 8.07
 1.11, 5.09
 6.4, 5.230
 5.5, 5.296
 4.1, 1.138
 3.0, 7.647
 1.9, 1.913
 1.3, 7.617





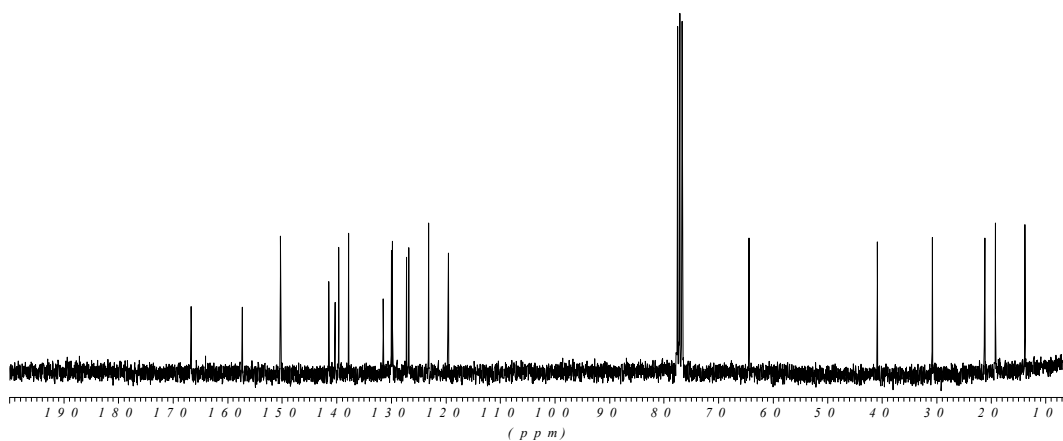


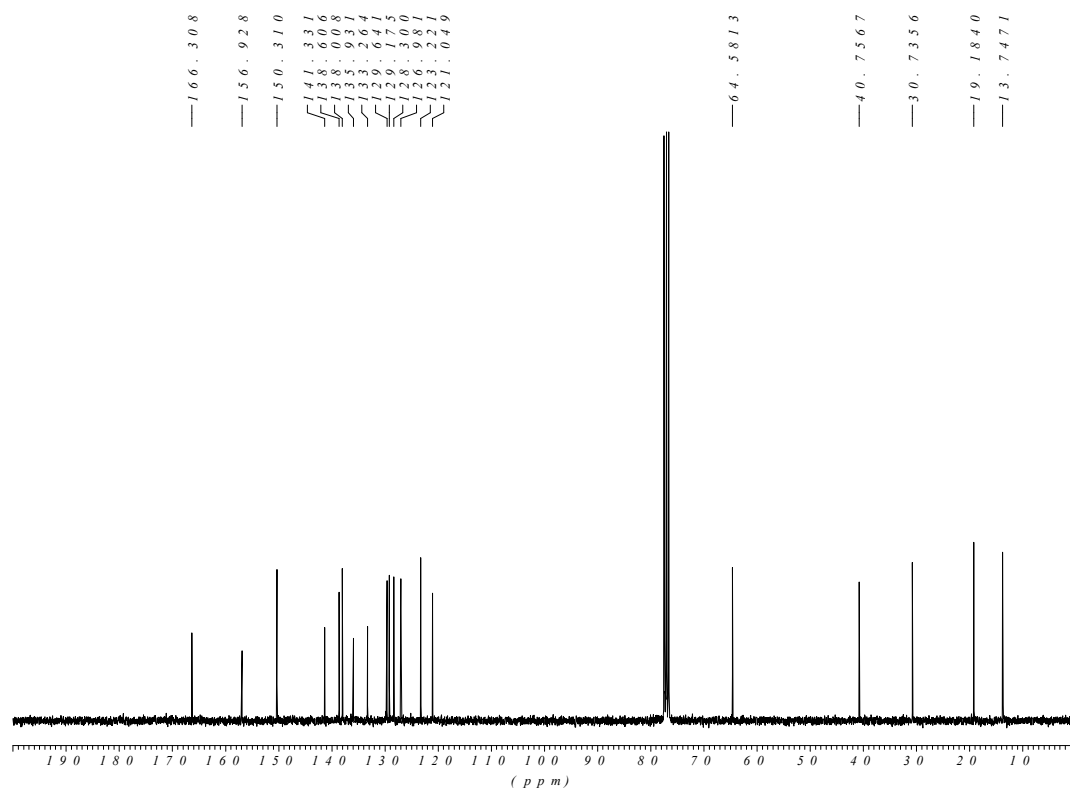
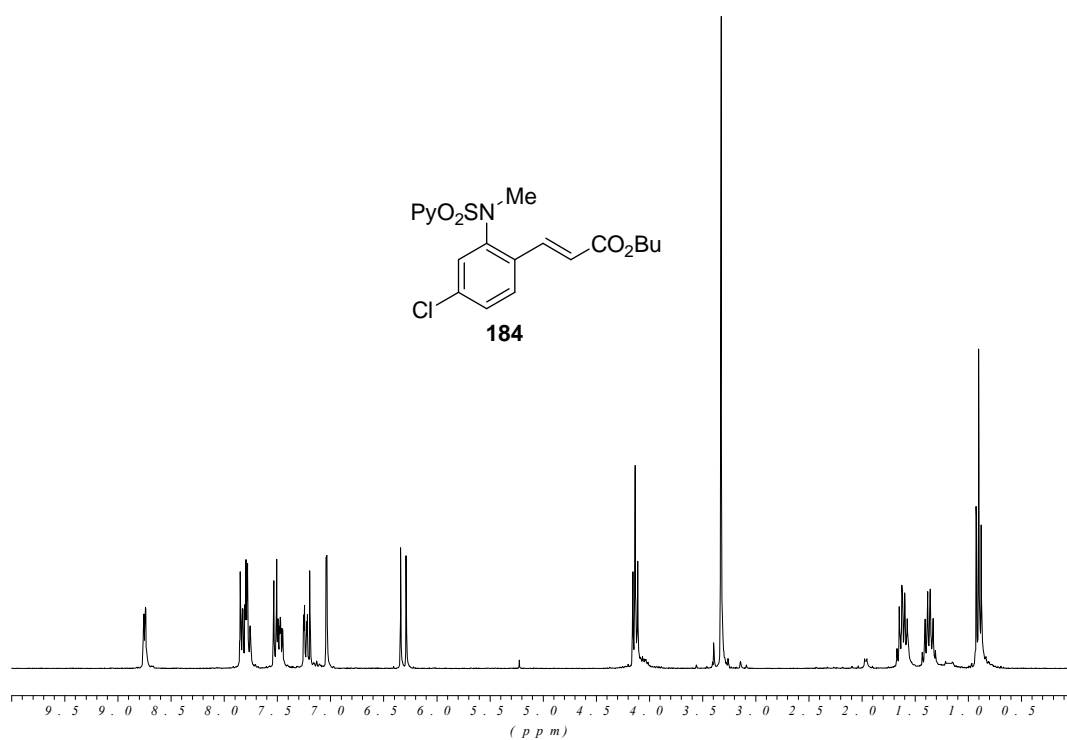


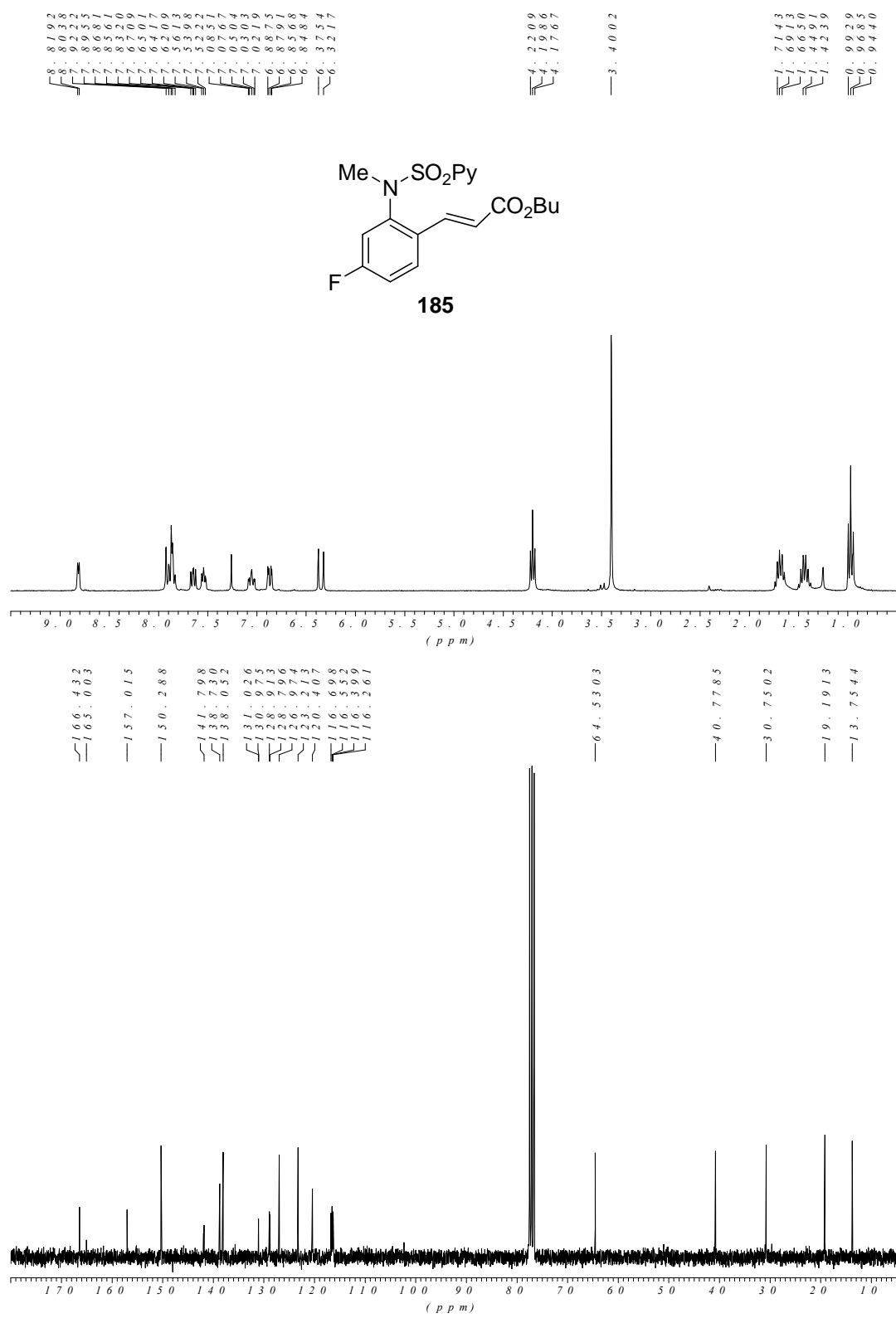
— 166.687
 — 157.297
 — 150.257
 — 141.406
 — 140.249
 — 139.617
 — 137.806
 — 130.943
 — 129.762
 — 127.165
 — 126.729
 — 123.107
 — 119.543

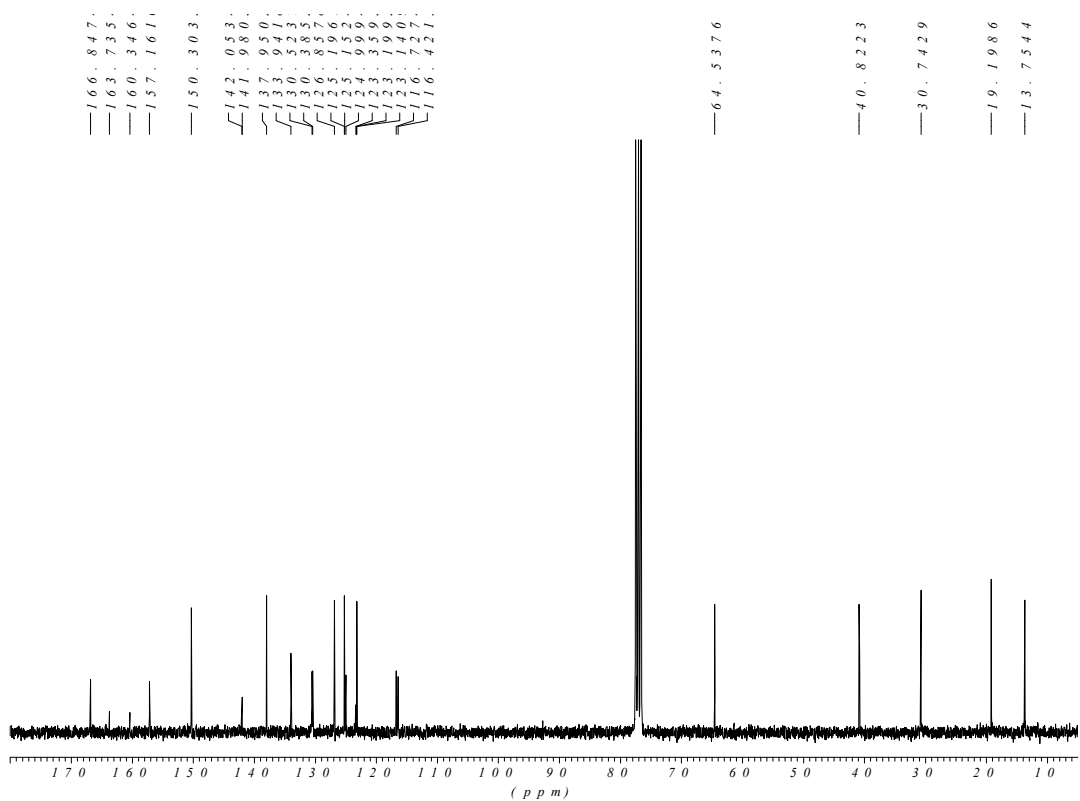
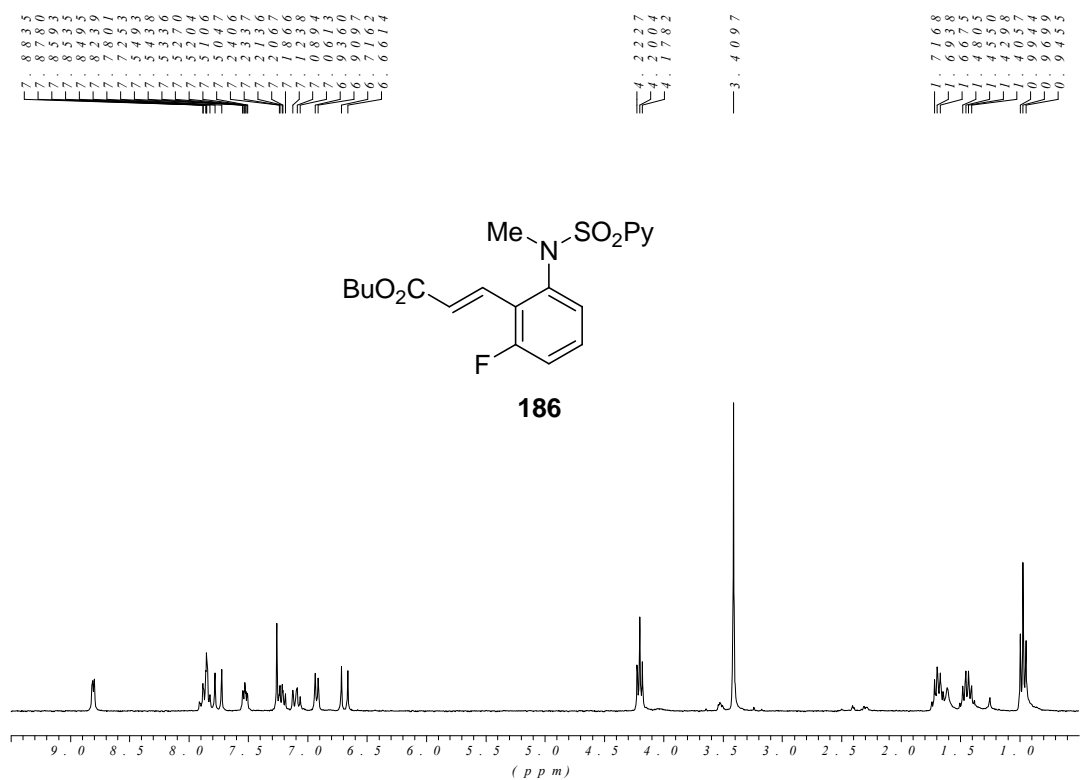
 — 64.3851

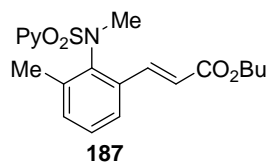
 — 40.8714
 — 30.7838
 — 21.1980
 — 19.2124
 — 13.7795

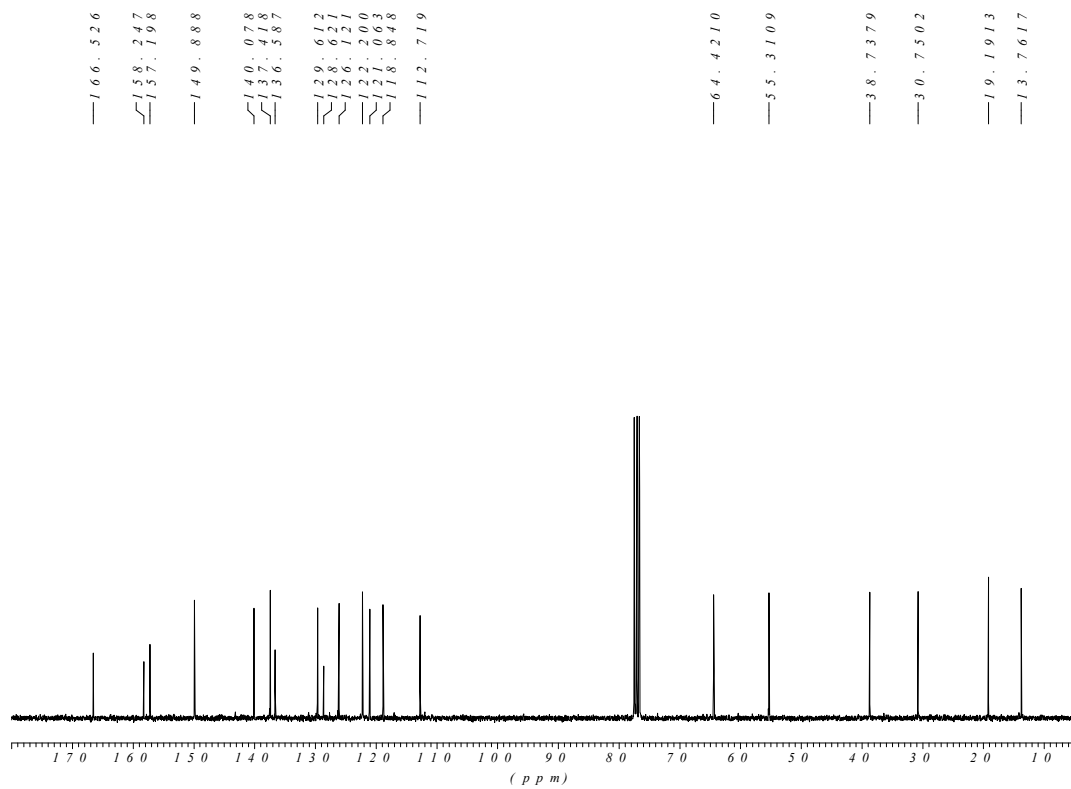
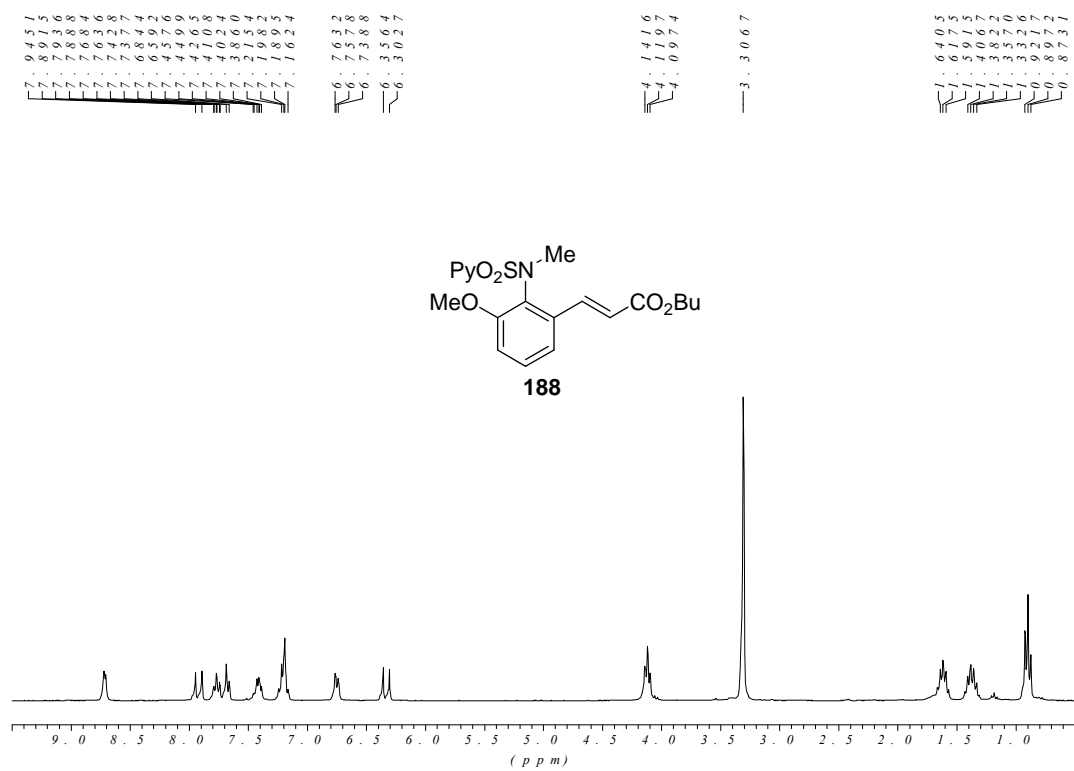


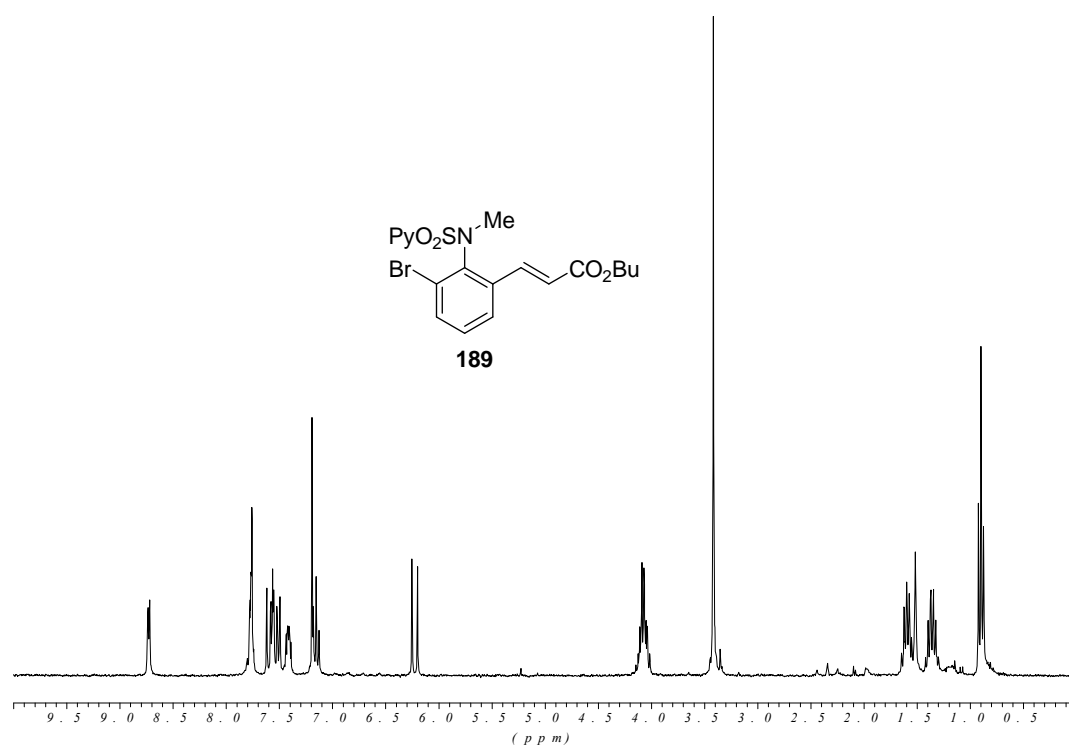








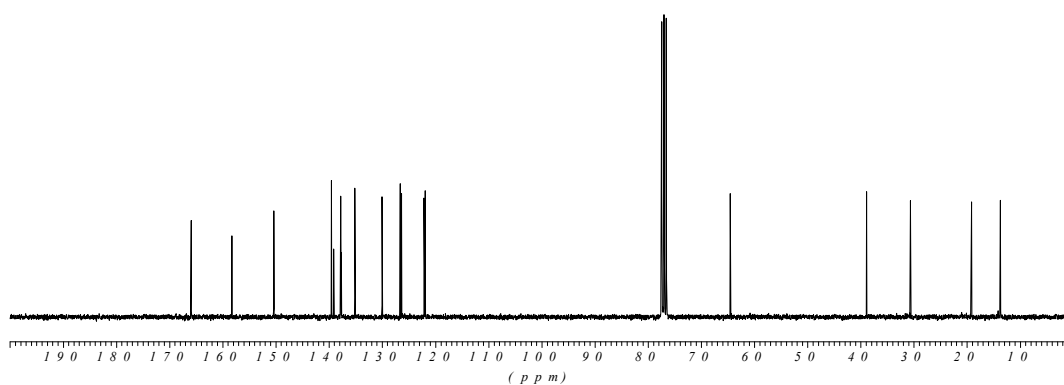


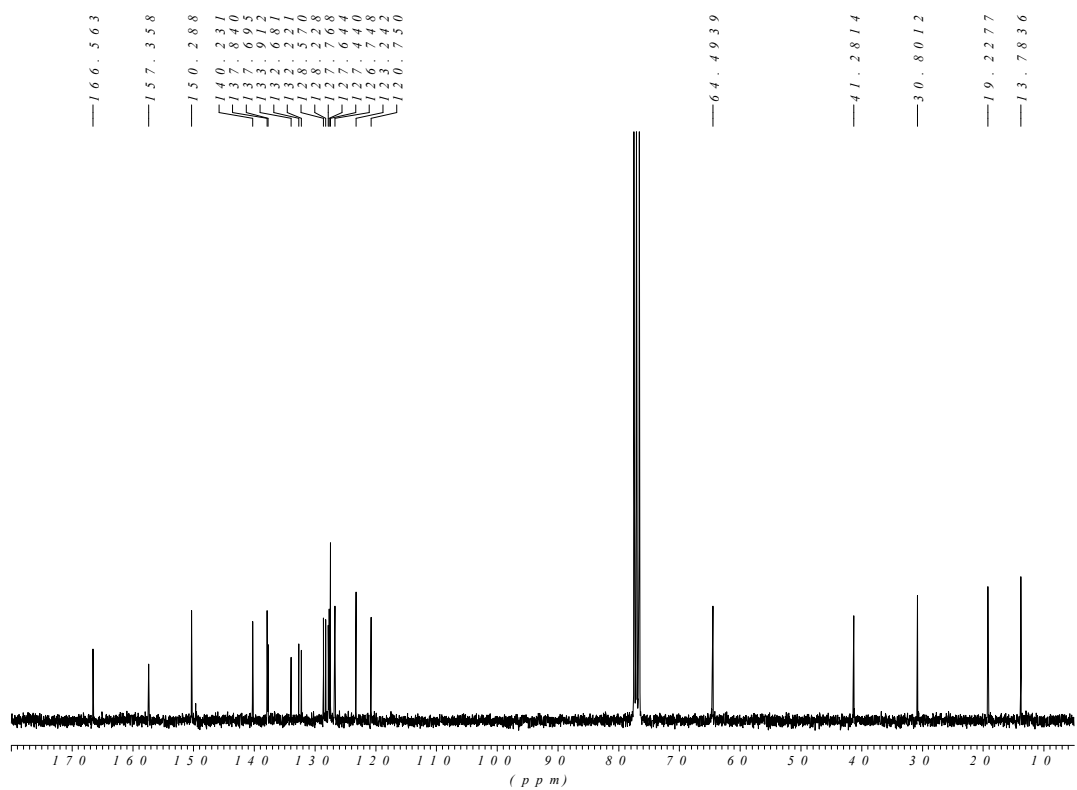
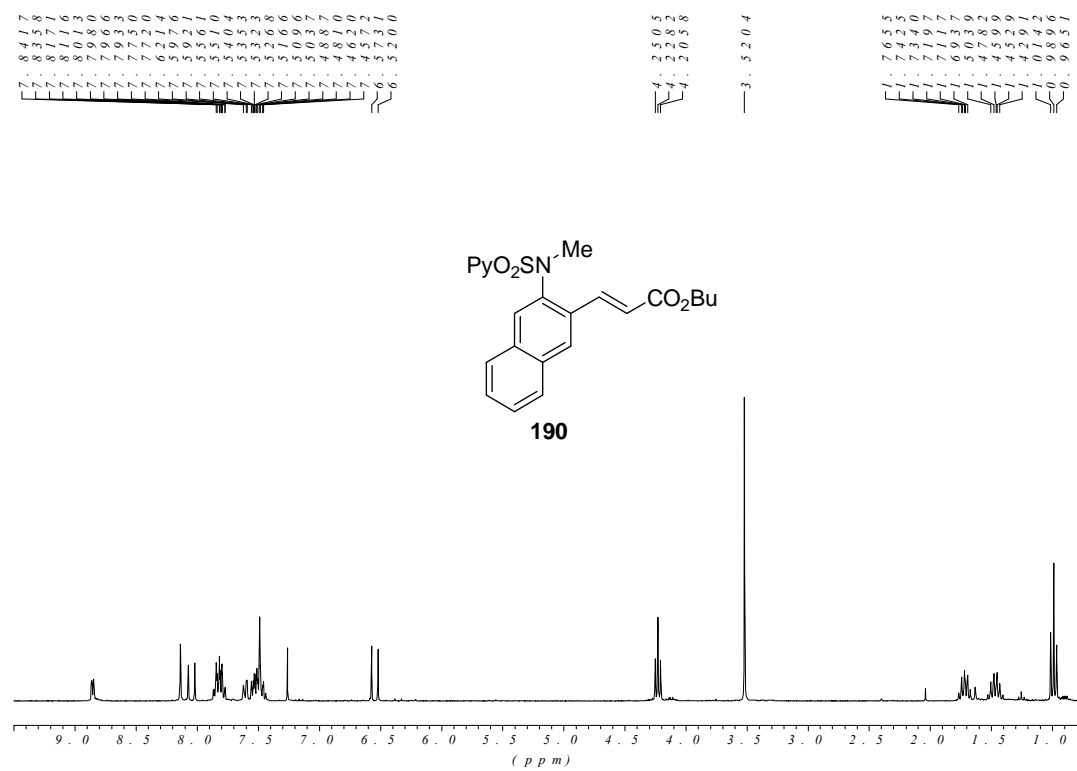


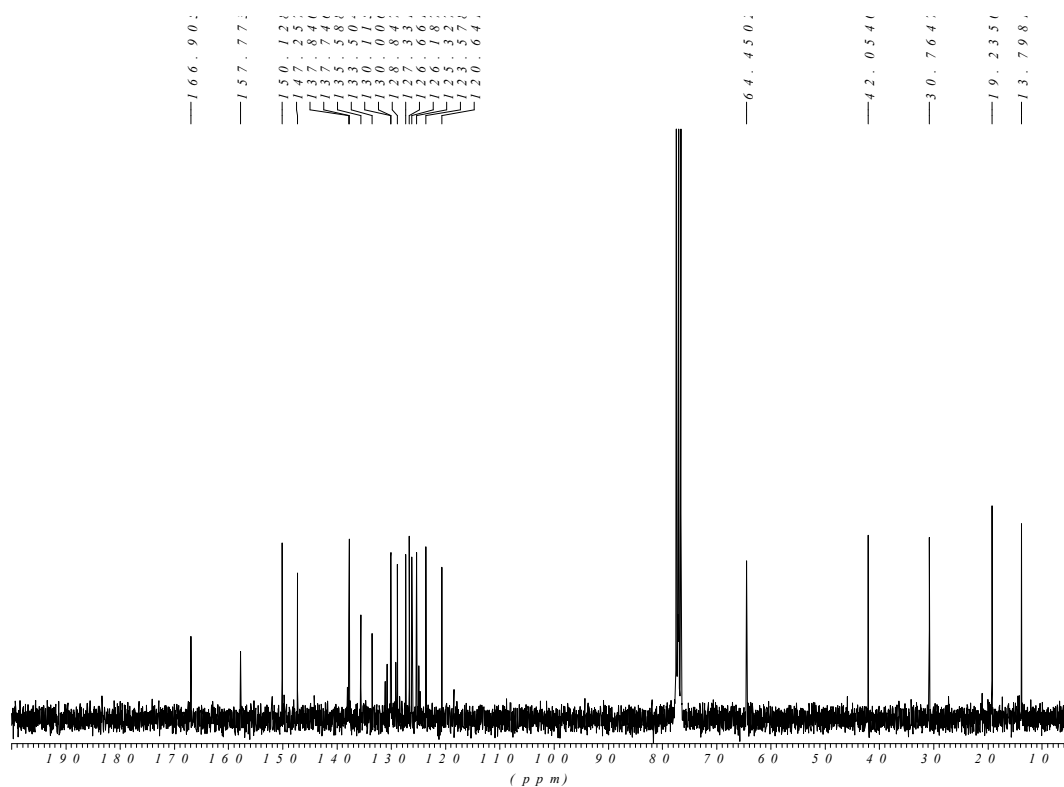
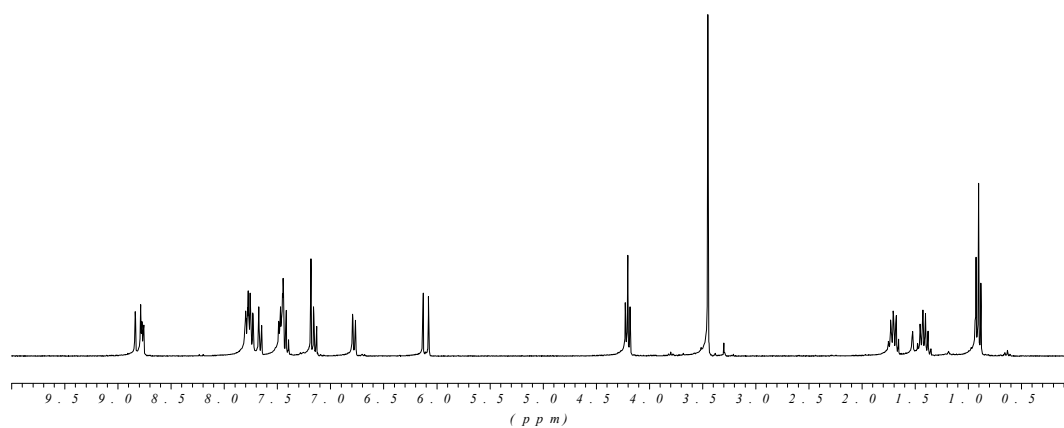
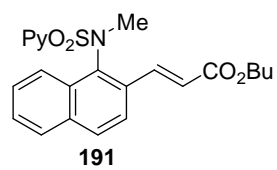
— 1.65 : 9.07
 — 1.58 : 2.83
 — 1.50 : 4.34
 — 1.39 : 5.46
 — 1.39 : 1.23
 — 1.37 : 8.04
 — 1.35 : 1.37
 — 1.30 : 0.35
 — 1.26 : 6.61
 — 1.26 : 3.84
 — 1.22 : 1.49
 — 1.21 : 9.09

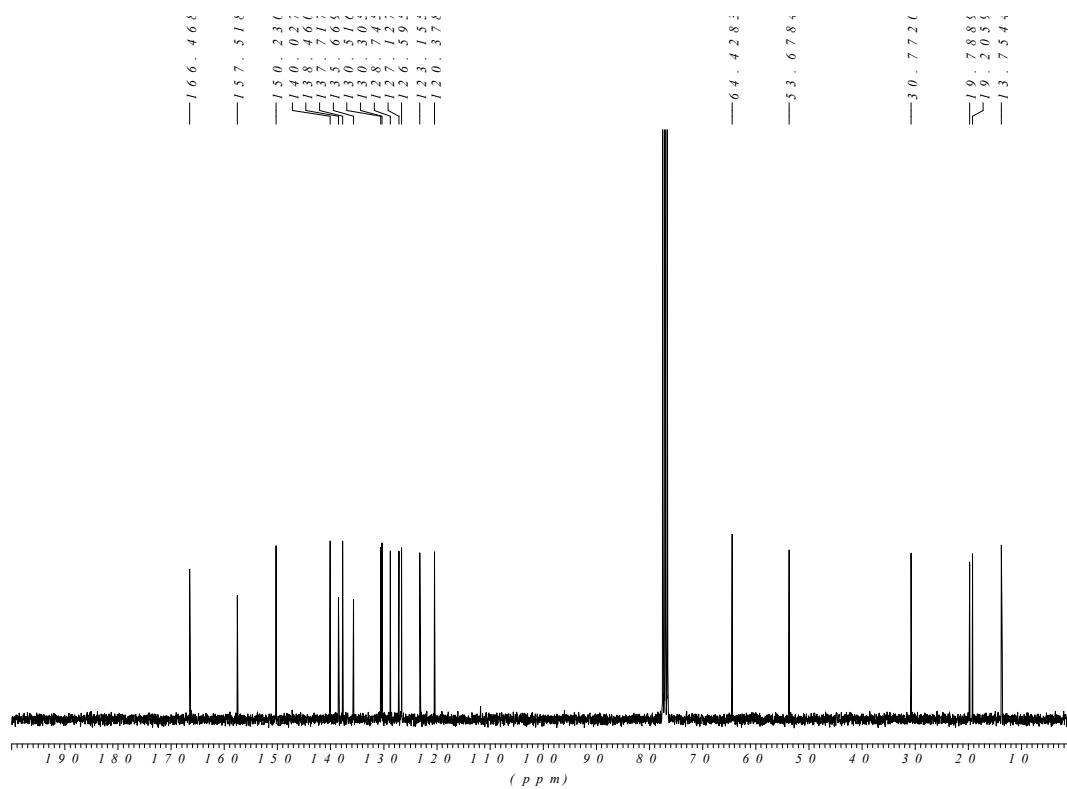
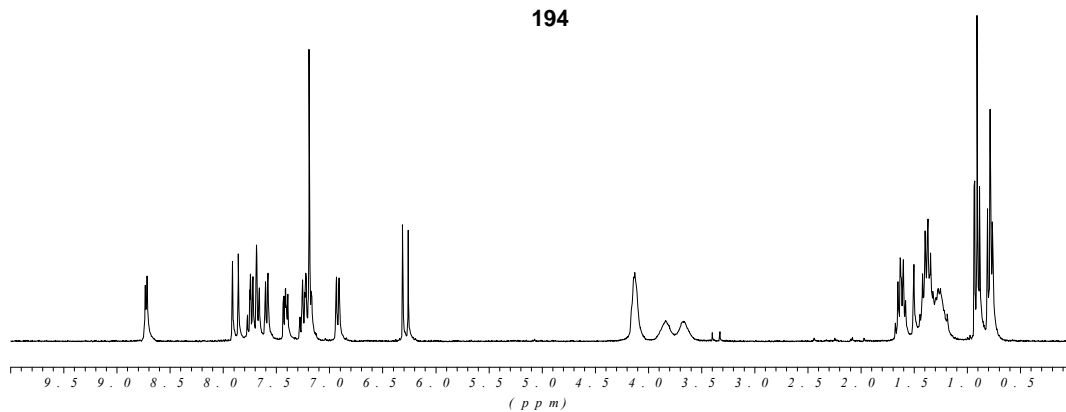
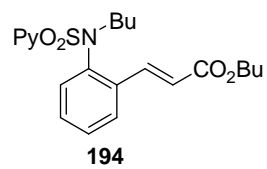
 — 6.4 : 5.449

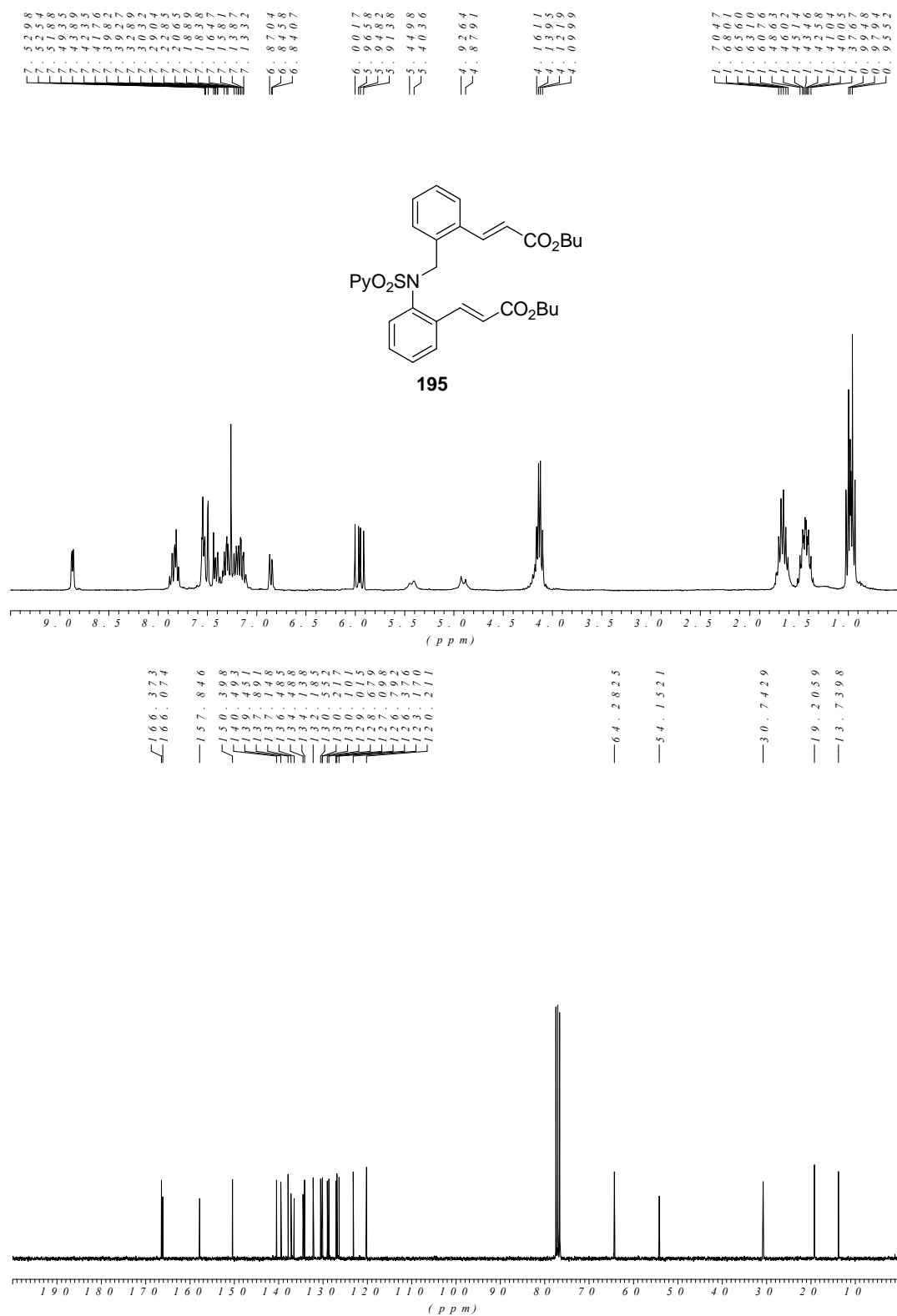
 — 3.8 : 8.836
 — 3.0 : 6.992
 — 1.9 : 1.622
 — 1.3 : 7.398

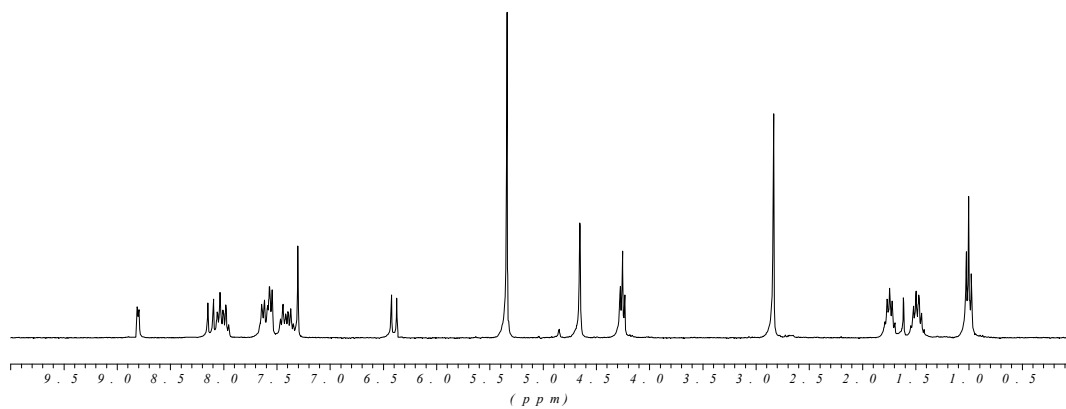
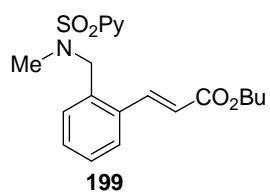




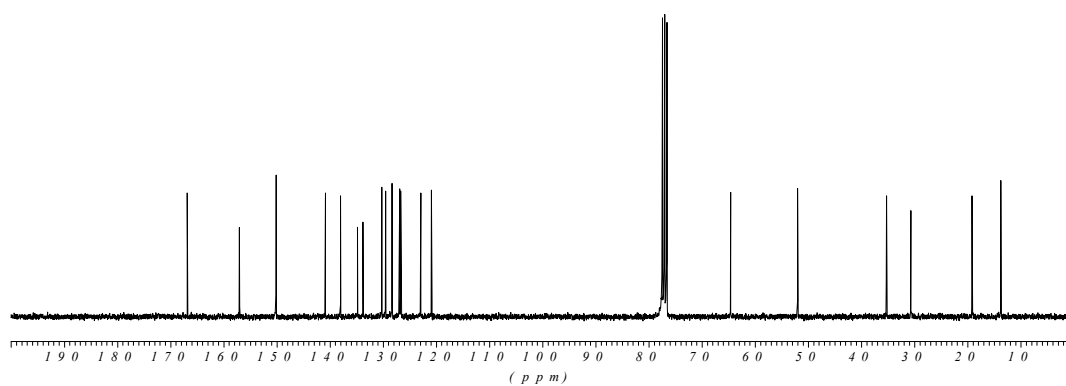


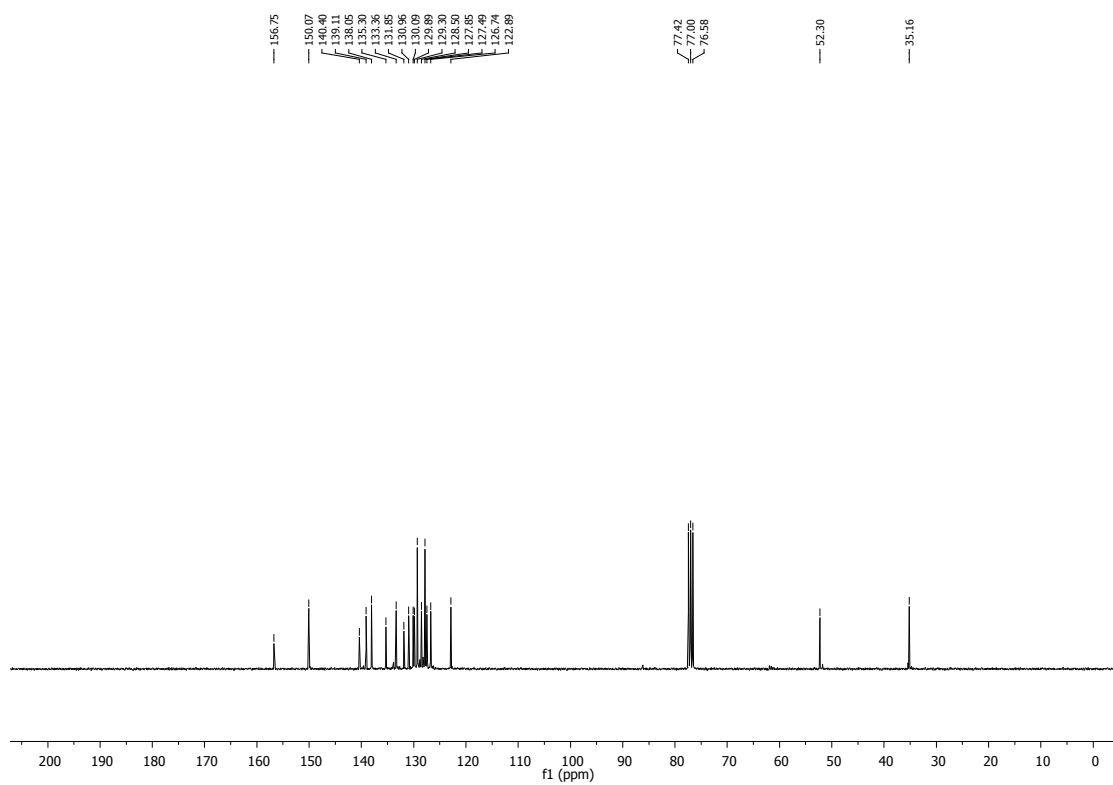
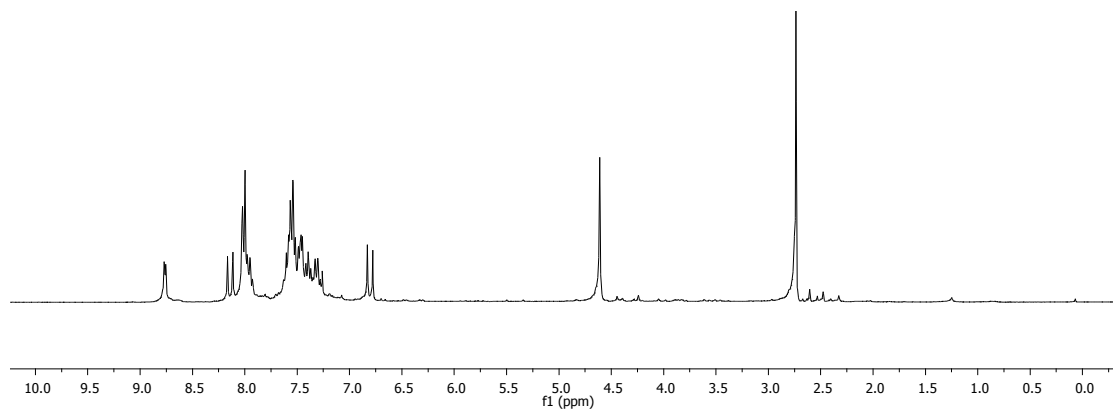
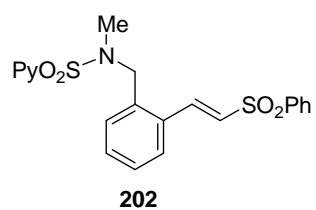


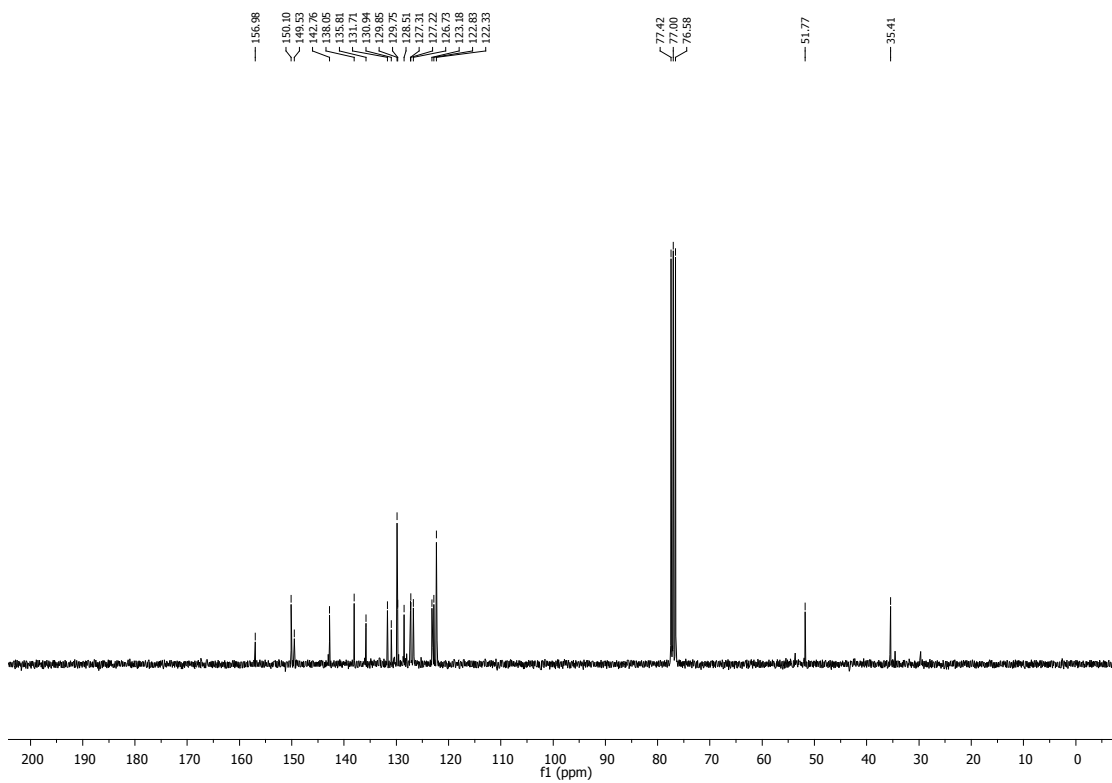
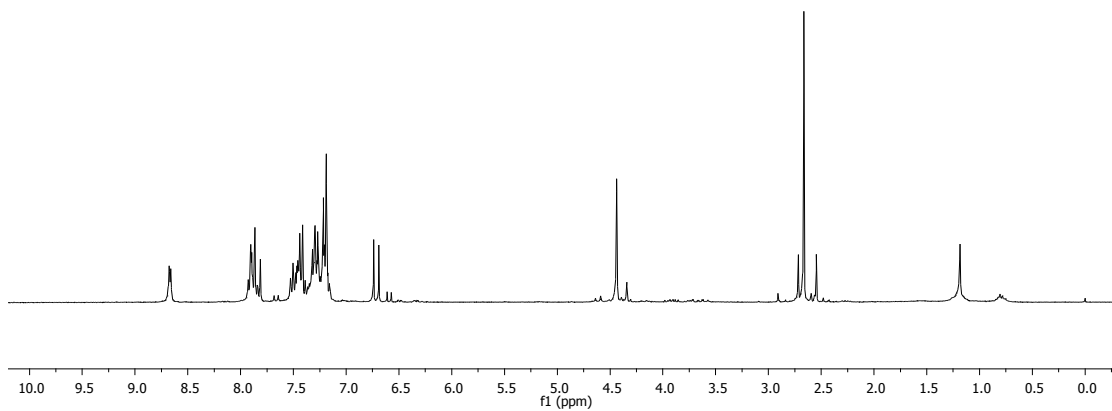
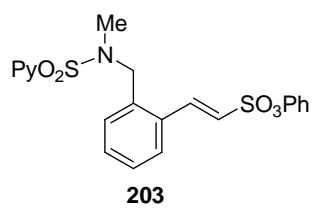


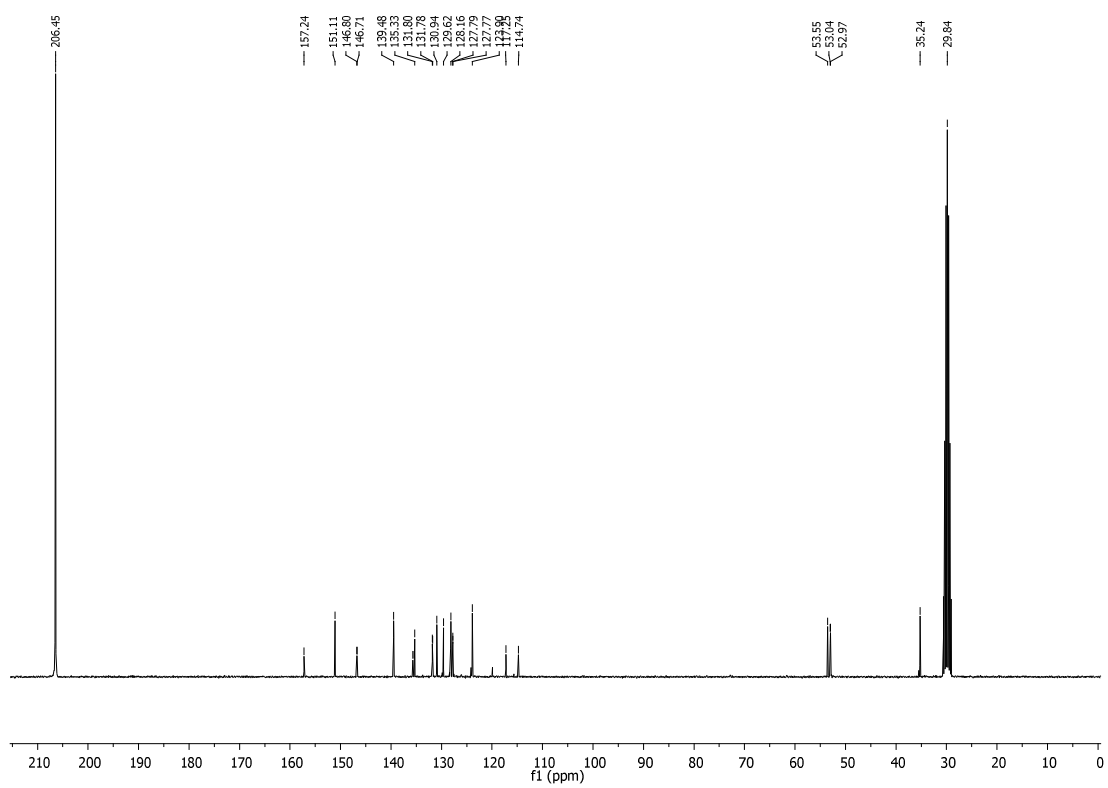
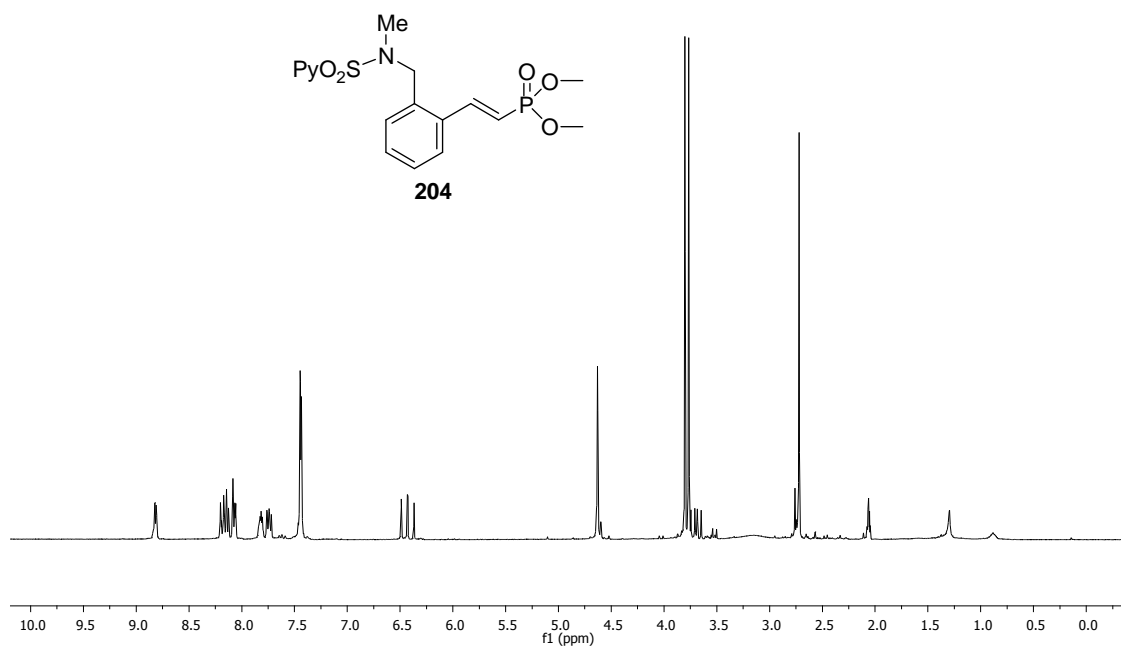


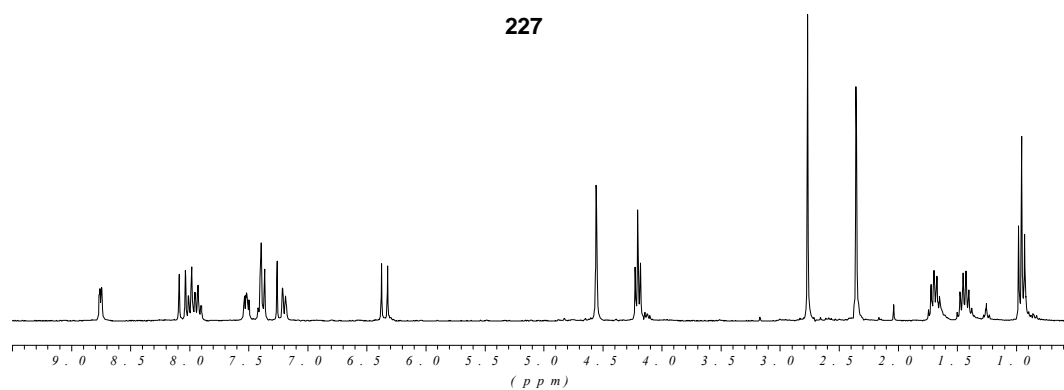
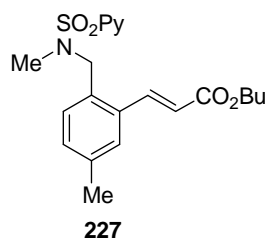
<p>— 166.865</p> <p>— 157.008</p> <p>— 150.142</p> <p>— 140.856</p> <p>— 138.036</p> <p>— 134.805</p> <p>— 133.805</p> <p>— 130.261</p> <p>— 129.554</p> <p>— 128.306</p> <p>— 126.082</p> <p>— 122.925</p> <p>— 120.866</p>	<p>— 64.6178</p> <p>— 52.0386</p> <p>— 35.2906</p> <p>— 19.2132</p> <p>— 13.7905</p>	
--	--	--





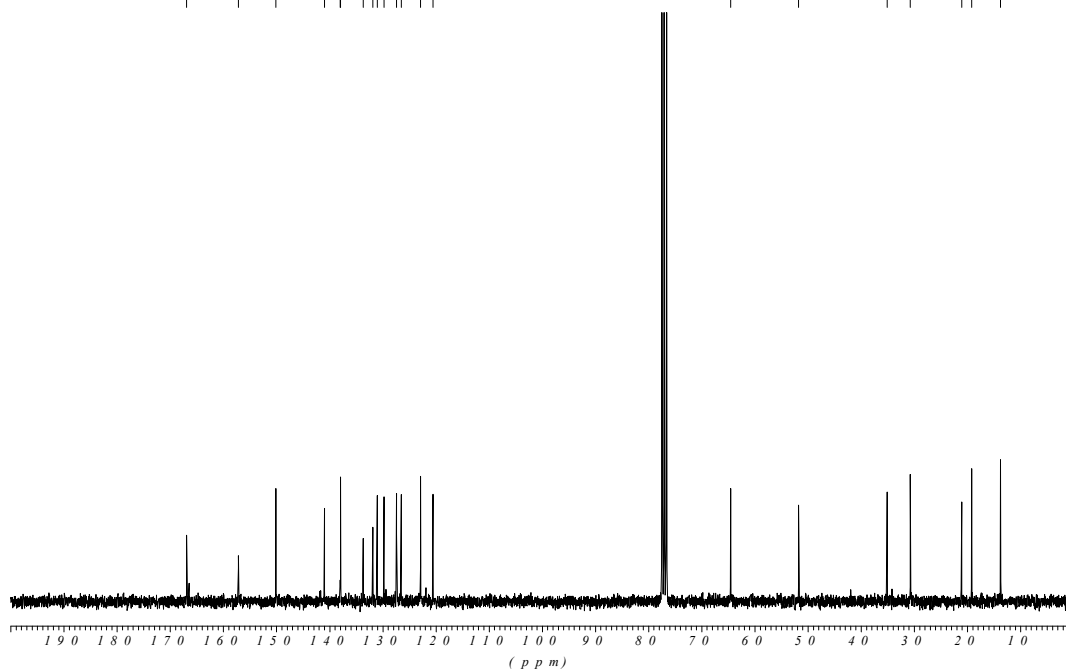


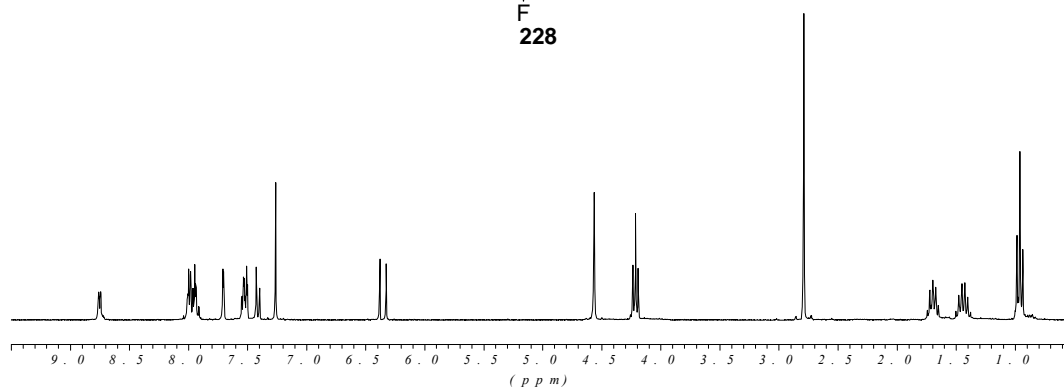
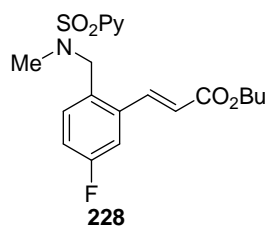




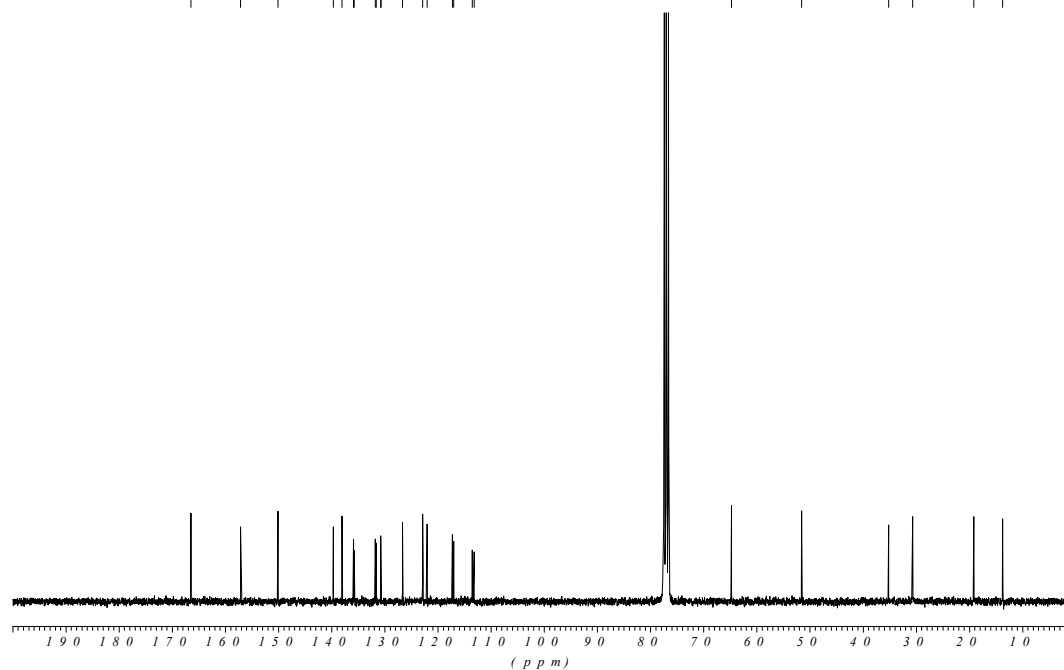
— 7.66, 8.65
 — 7.57, 7.47
 — 7.50, 0.77
 — 7.40, 0.96
 — 7.37, 0.33
 — 7.33, 0.94
 — 7.31, 0.93
 — 7.31, 0.76
 — 7.29, 7.63
 — 7.27, 4.15
 — 7.26, 5.66
 — 7.22, 8.78
 — 7.20, 5.75

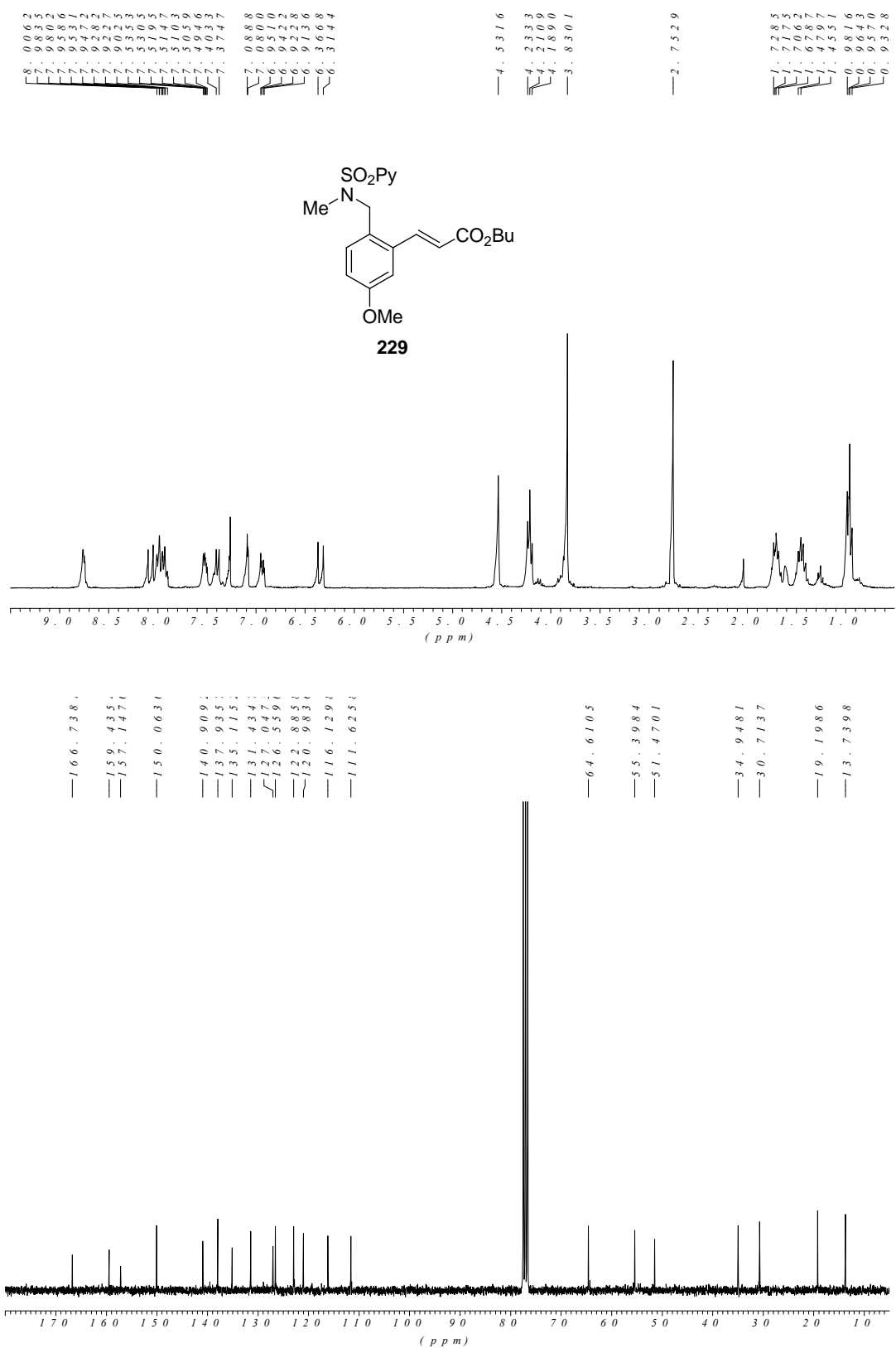
— 6.4, 5.236
 — 5.1, 7.252
 — 3.5, 1.236
 — 3.0, 7.283
 — 2.1, 0.643
 — 1.9, 2.055
 — 1.3, 7.396

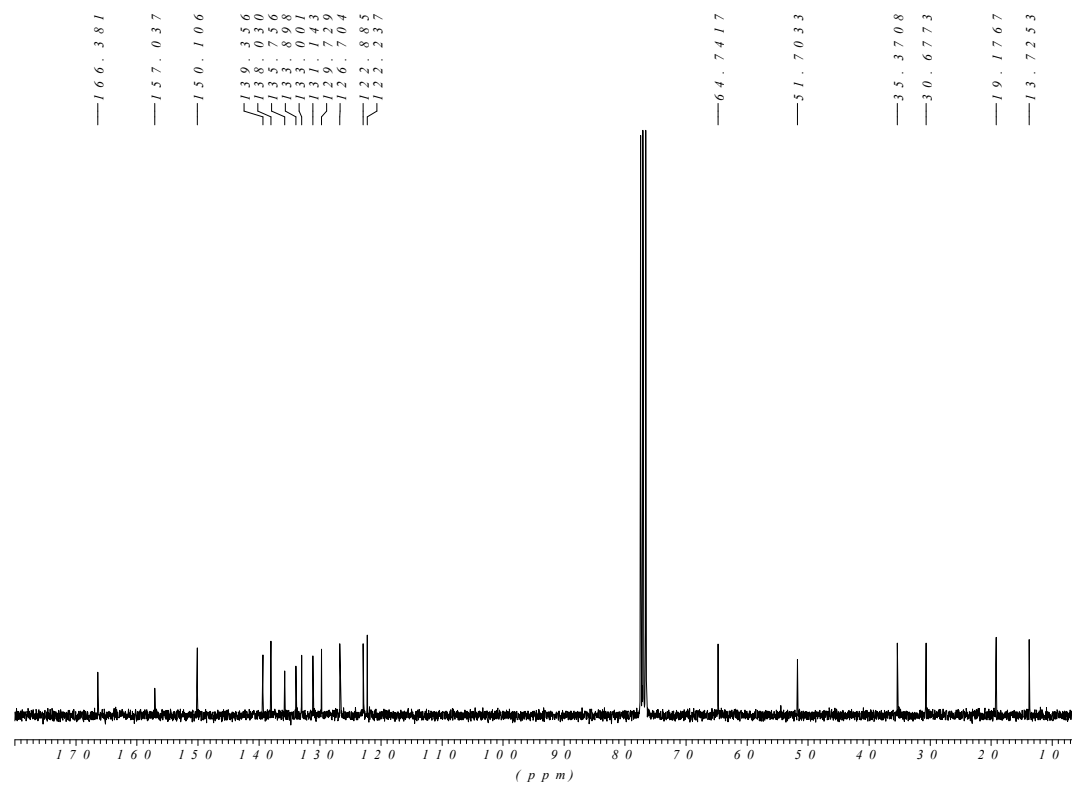
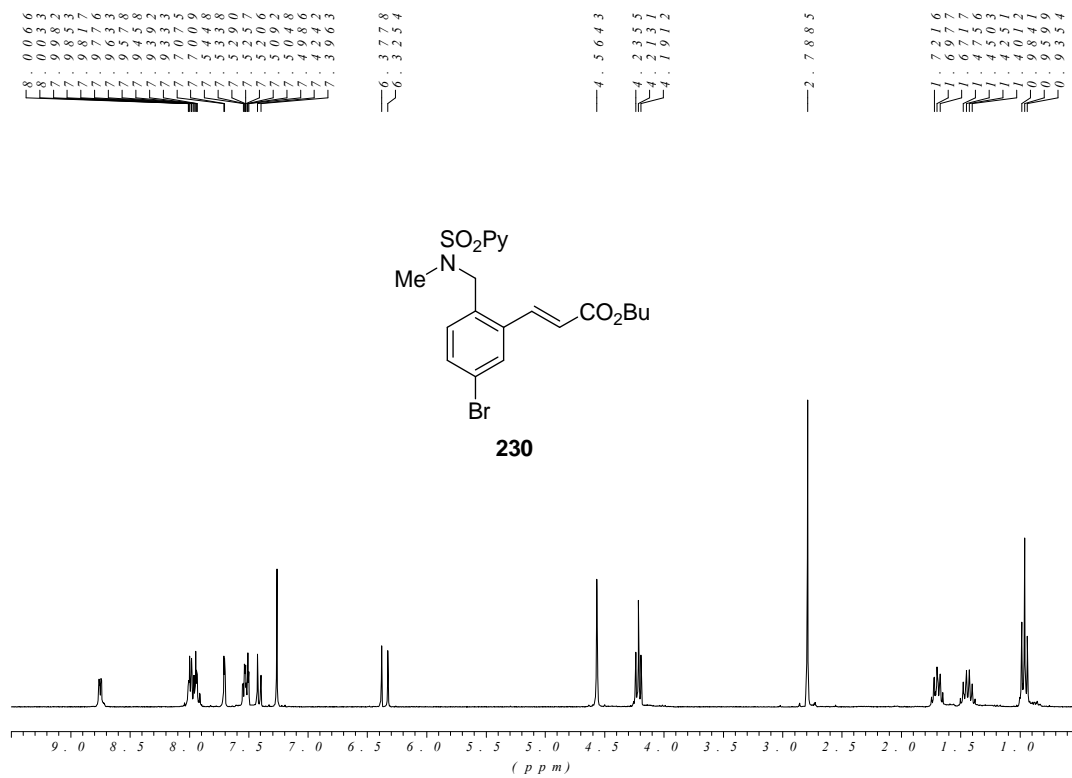


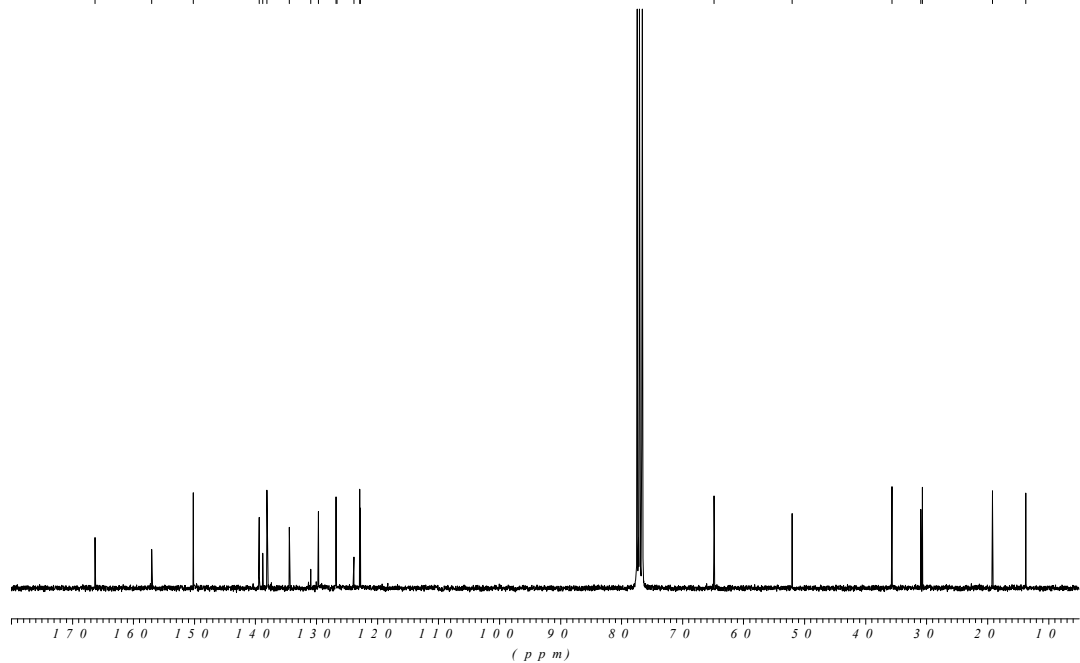
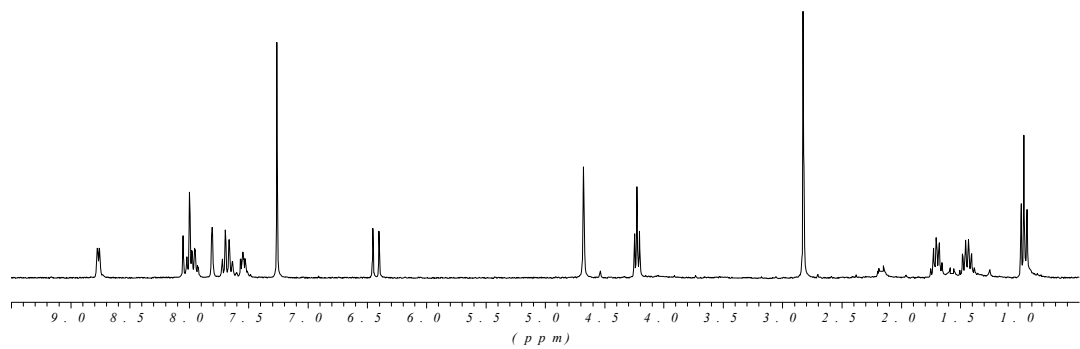


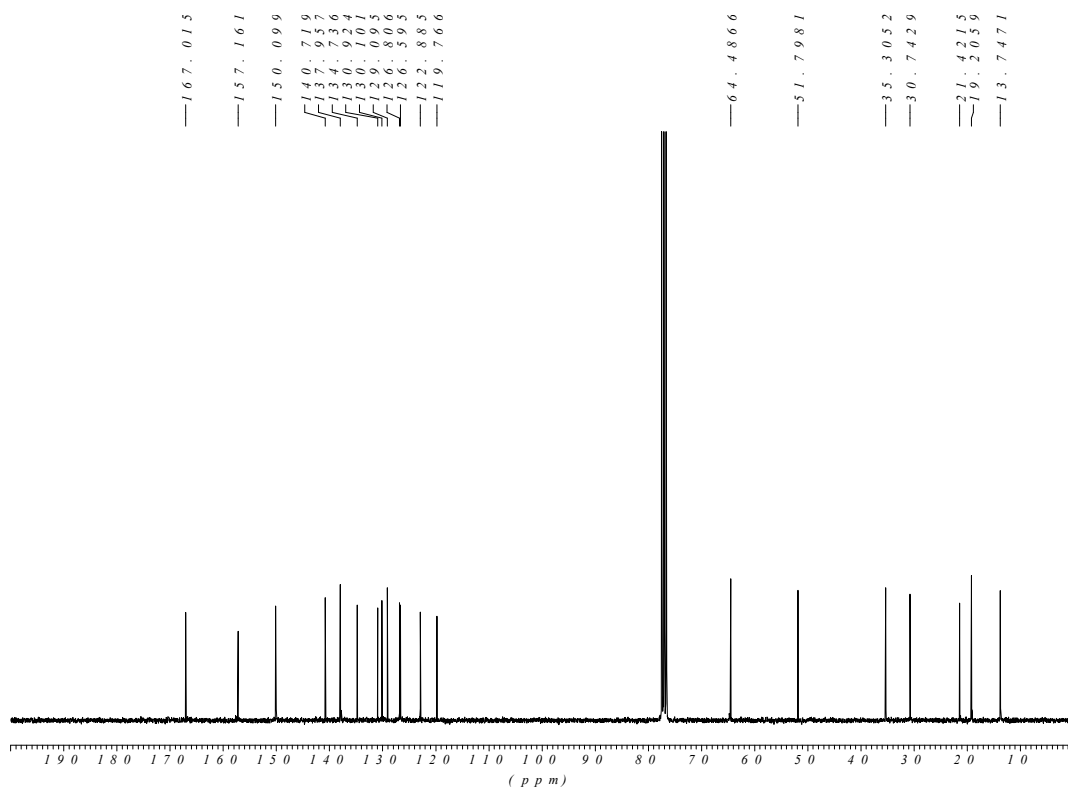
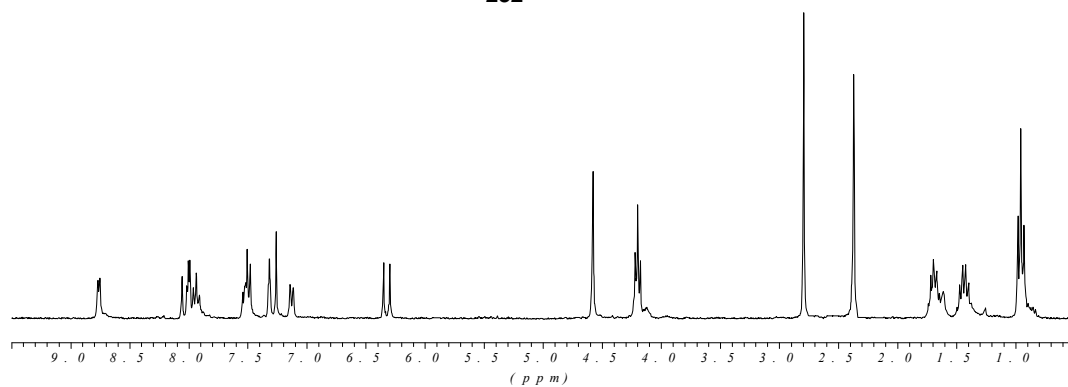
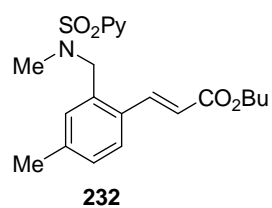
— 166.446
 — 157.088
 — 150.099
 — 139.692
 — 138.008
 — 135.880
 — 131.778
 — 131.609
 — 130.756
 — 130.713
 — 126.668
 — 122.893
 — 122.702
 — 117.409
 — 113.513
 — 113.214
 — 64.7490
 — 51.5211
 — 35.2032
 — 30.6846
 — 19.1840
 — 13.7326

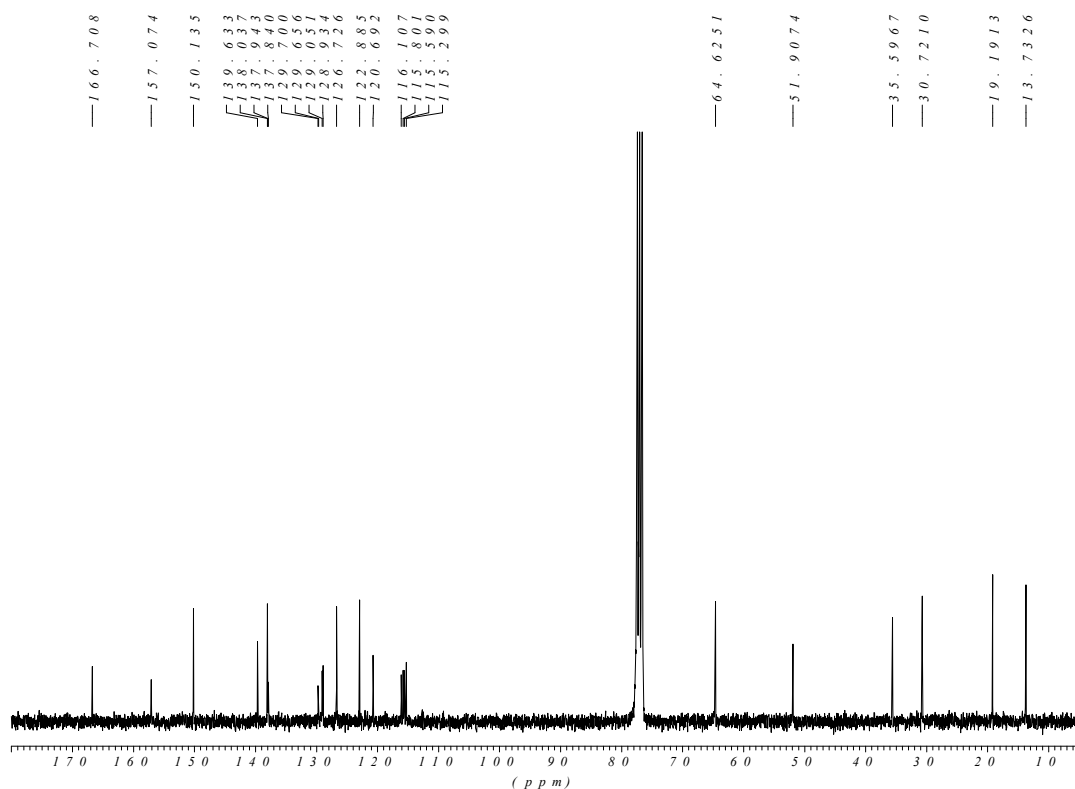
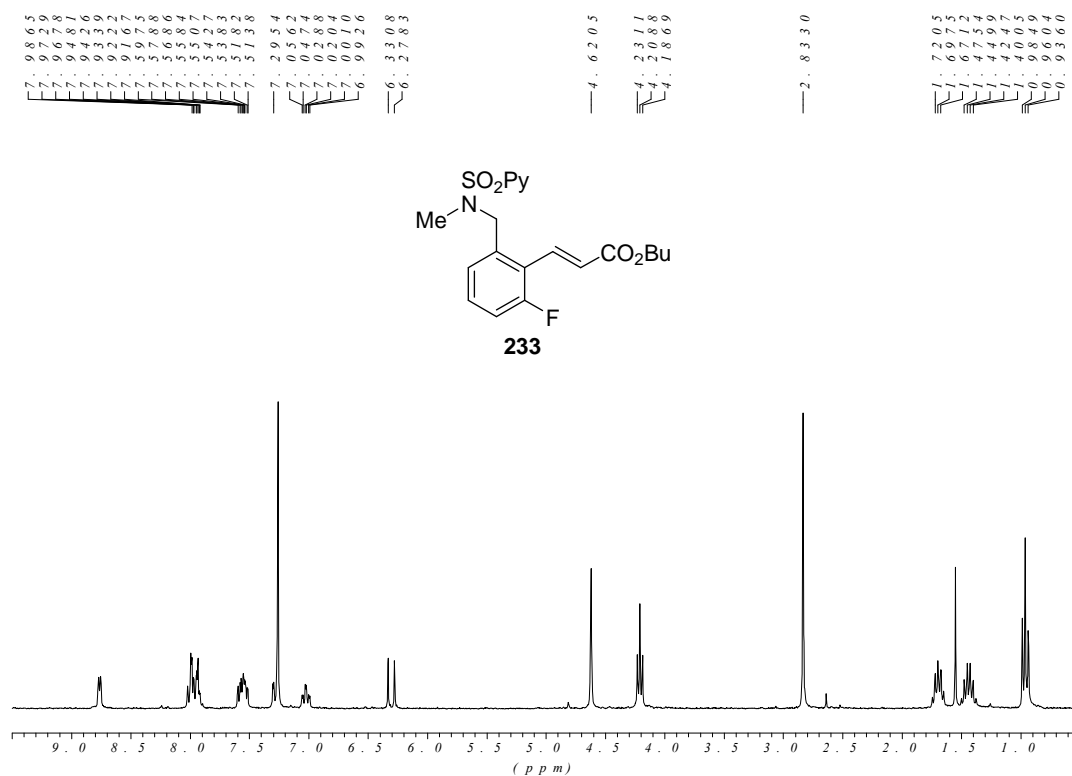


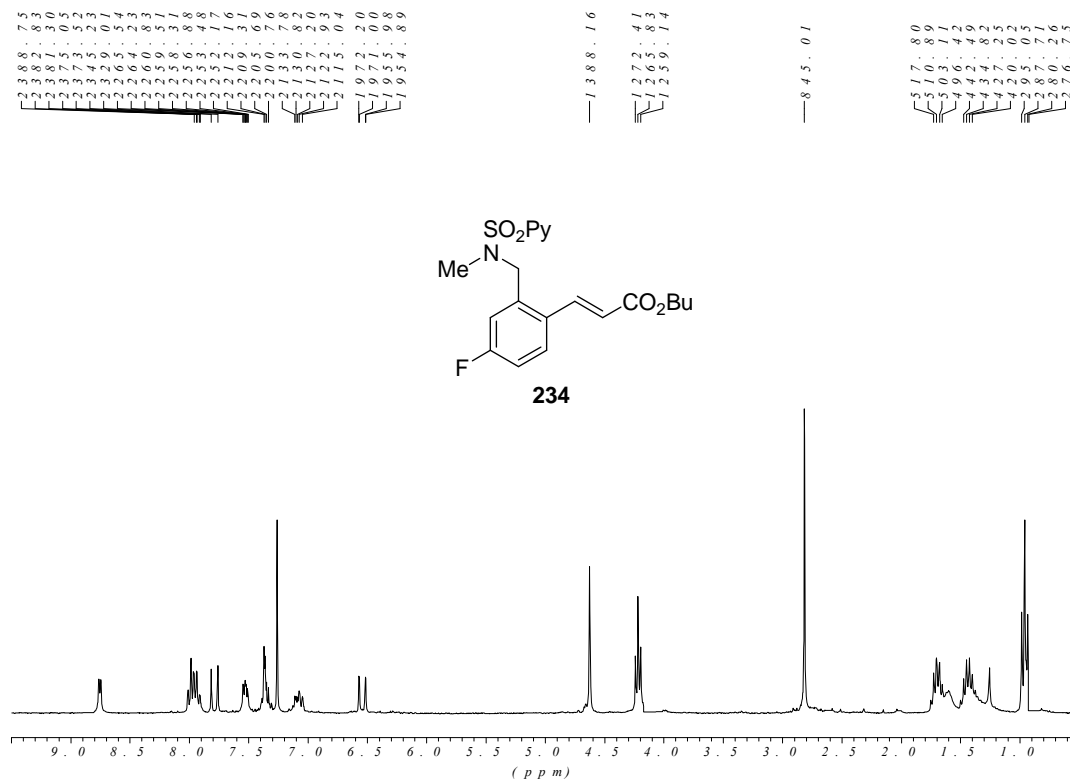


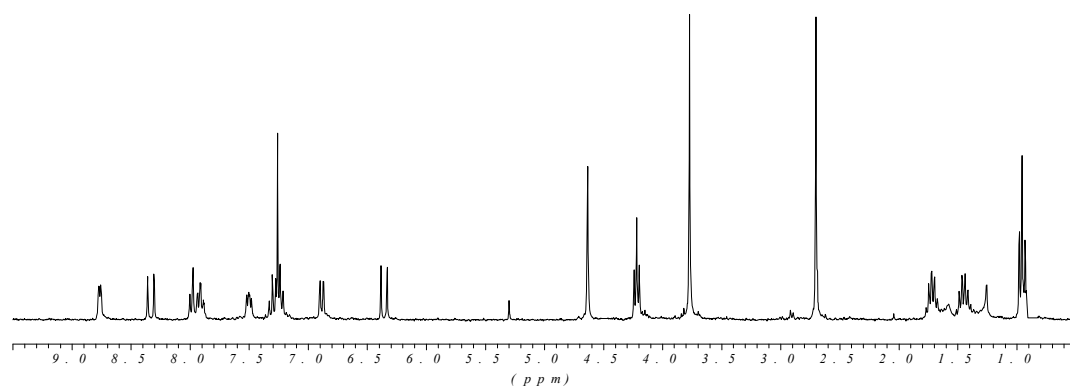
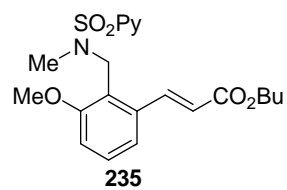




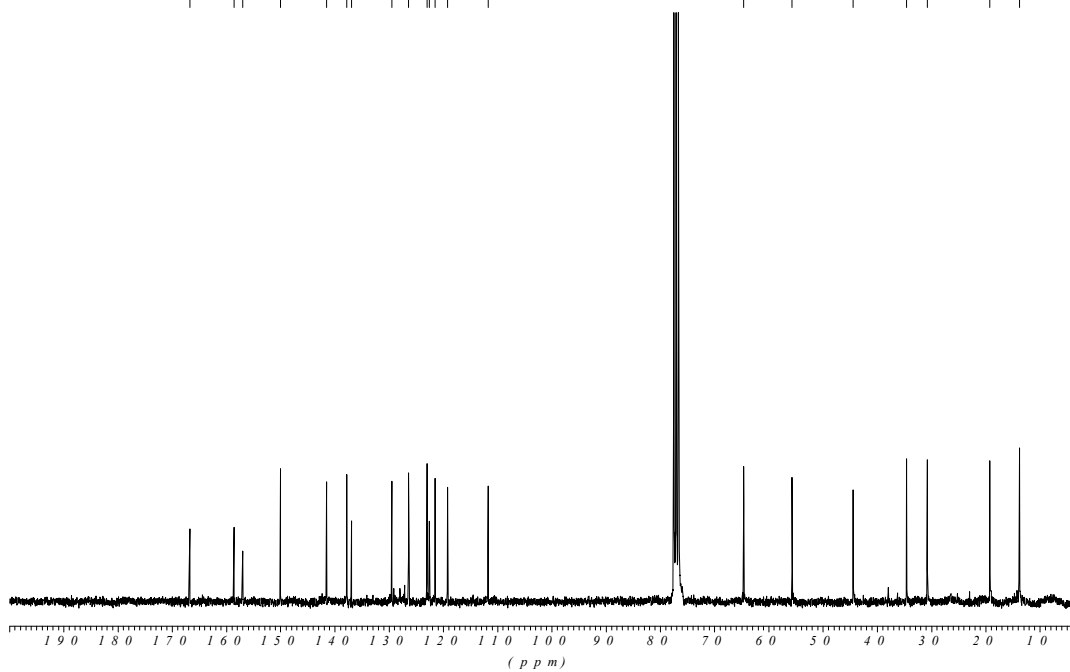


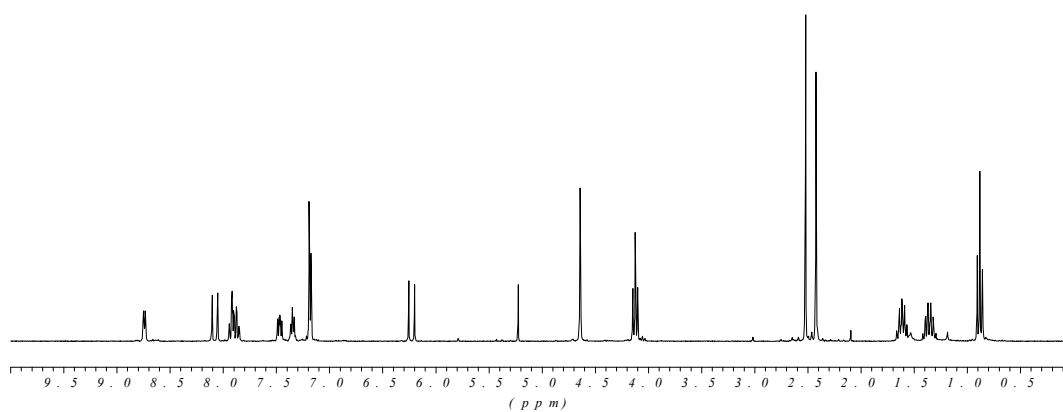
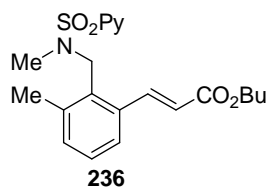




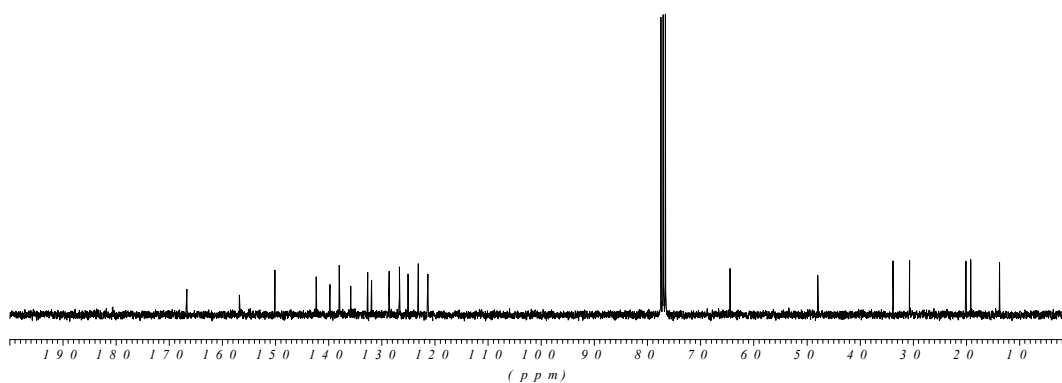


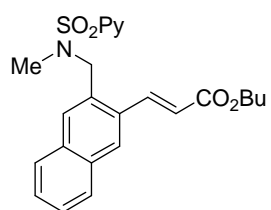
166.731;
 158.62;
 156.99;
 150.00;
 141.53;
 137.70;
 136.90;
 129.50;
 126.38;
 122.99;
 122.53;
 121.50;
 119.20;
 111.72;
 64.581;
 55.686;
 44.413;
 34.543;
 30.711;
 19.219;
 13.779;



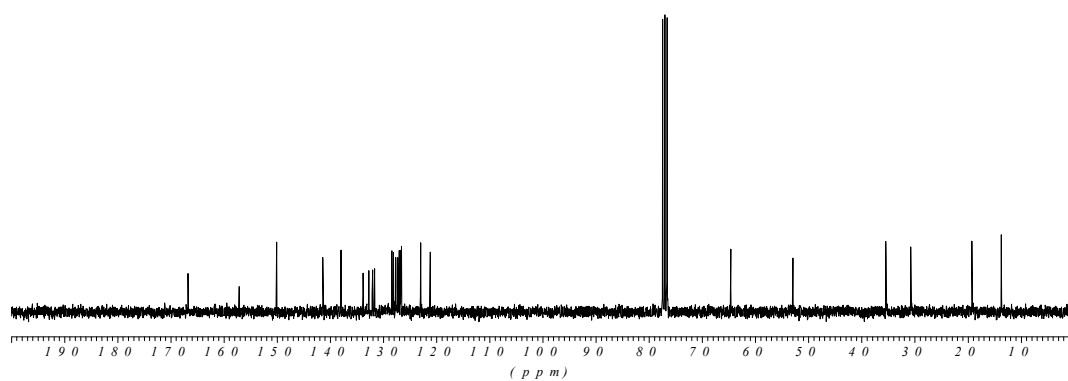
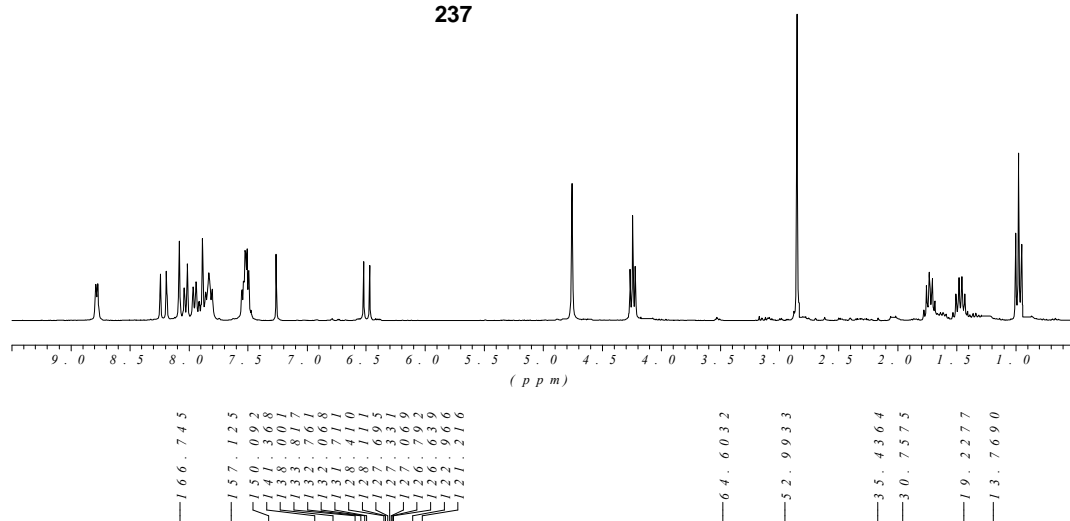


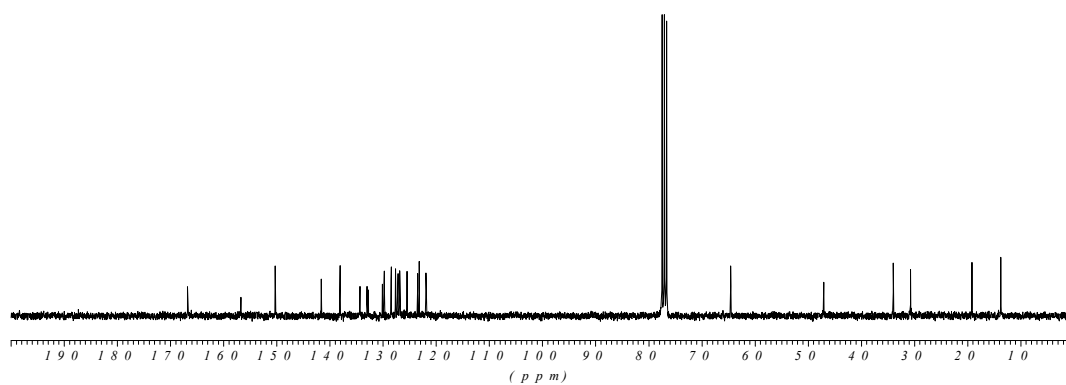
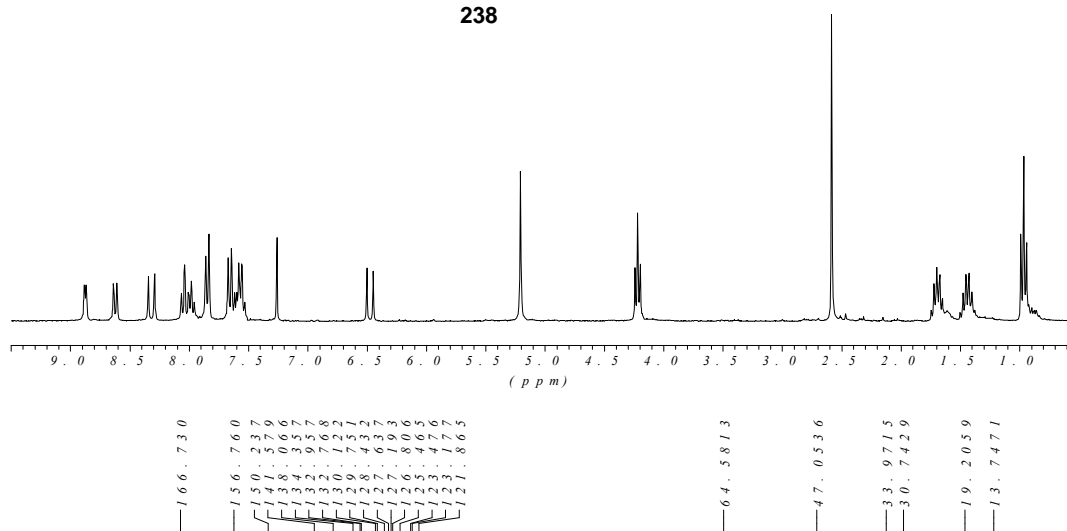
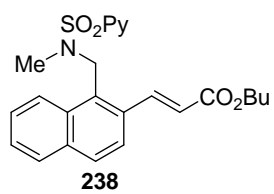
<p>— 1.66. 694</p> <p>— 1.56. 731</p> <p>— 1.50. 128</p> <p>— 1.42. 315</p> <p>— 1.39. 712</p> <p>— 1.37. 972</p> <p>— 1.35. 807</p> <p>— 1.32. 608</p> <p>— 1.31. 872</p> <p>— 1.28. 312</p> <p>— 1.25. 013</p> <p>— 1.23. 116</p> <p>— 1.21. 304</p>	<p>— 64. 4866</p> <p>— 47. 9573</p> <p>— 33. 8184</p> <p>— 30. 7210</p> <p>— 20. 0586</p> <p>— 19. 1913</p> <p>— 13. 7398</p>
--	---

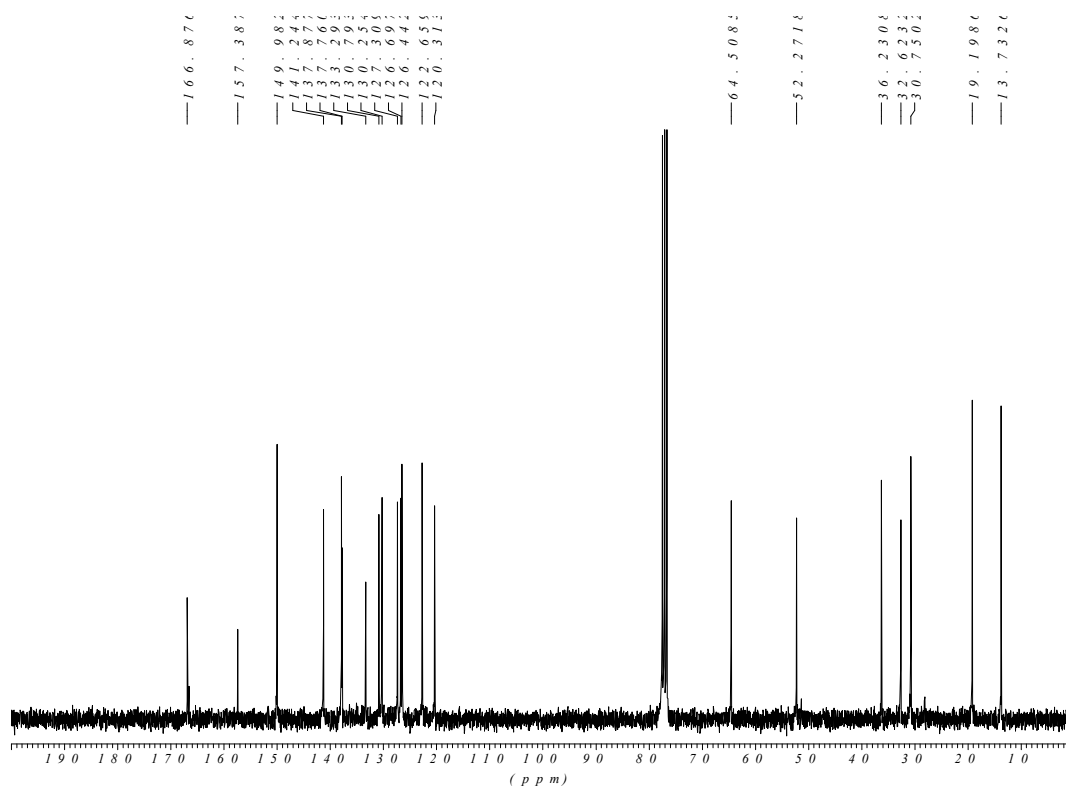
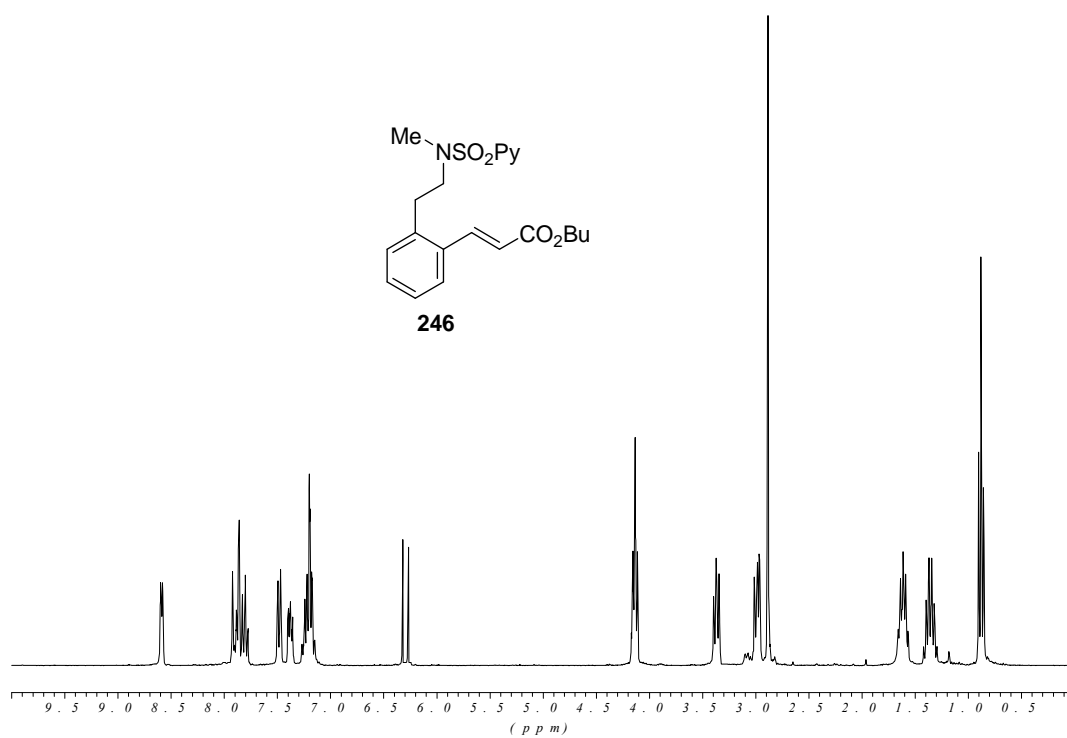


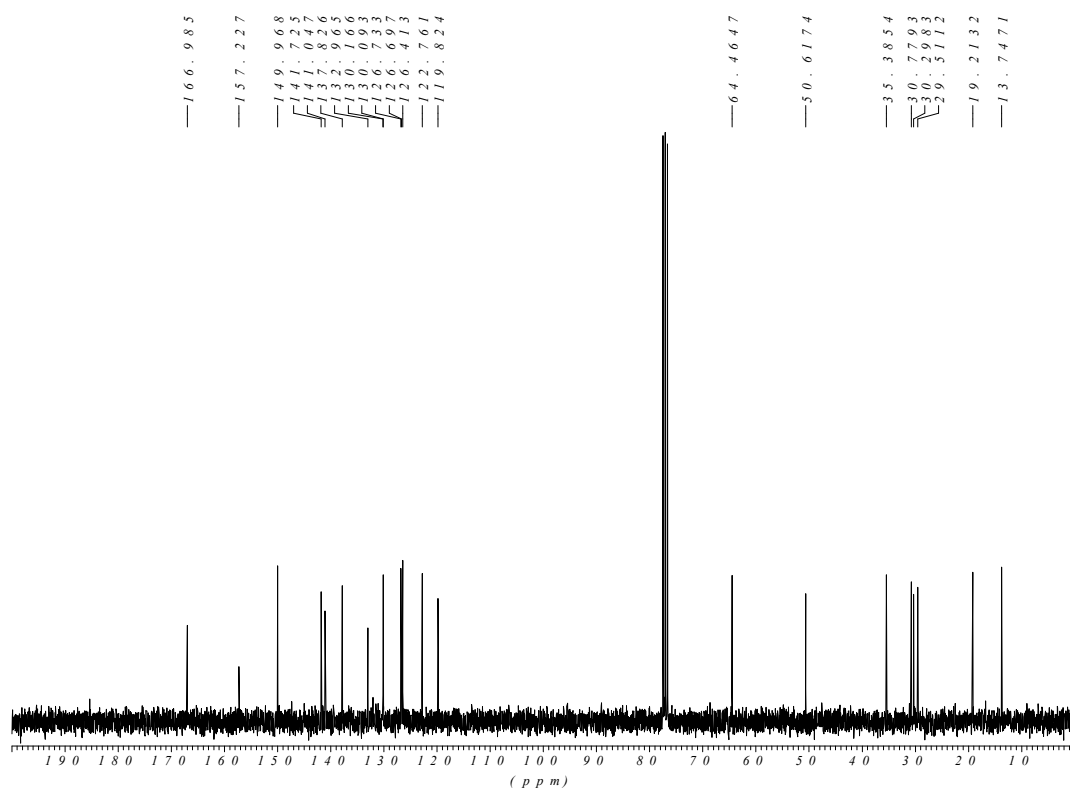
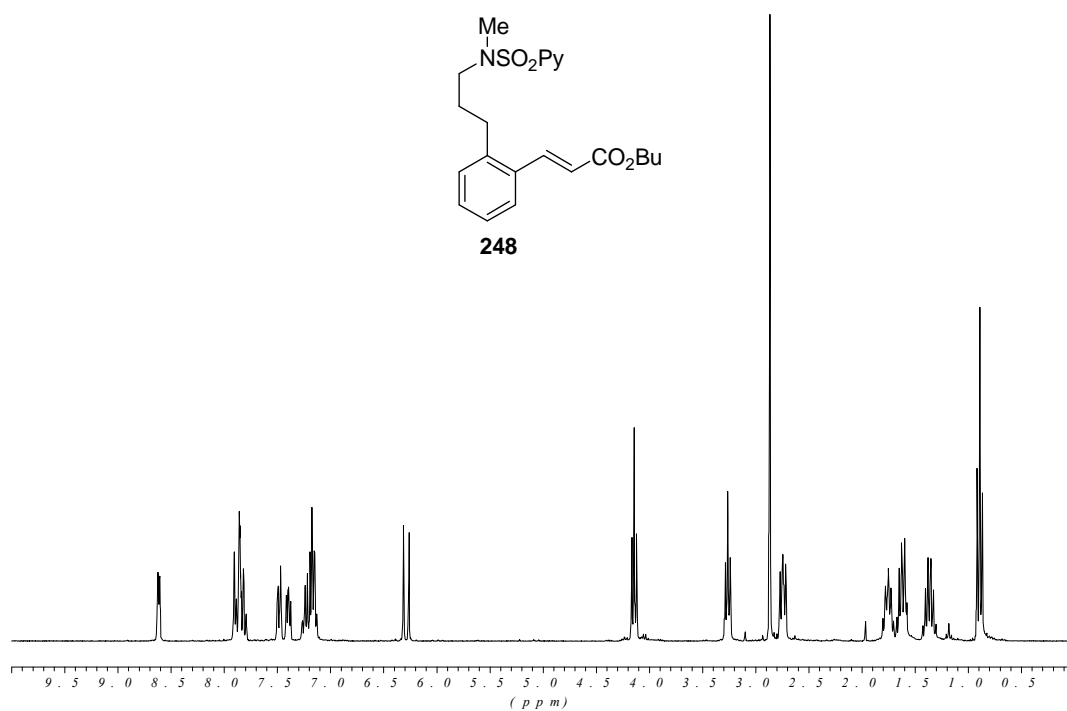


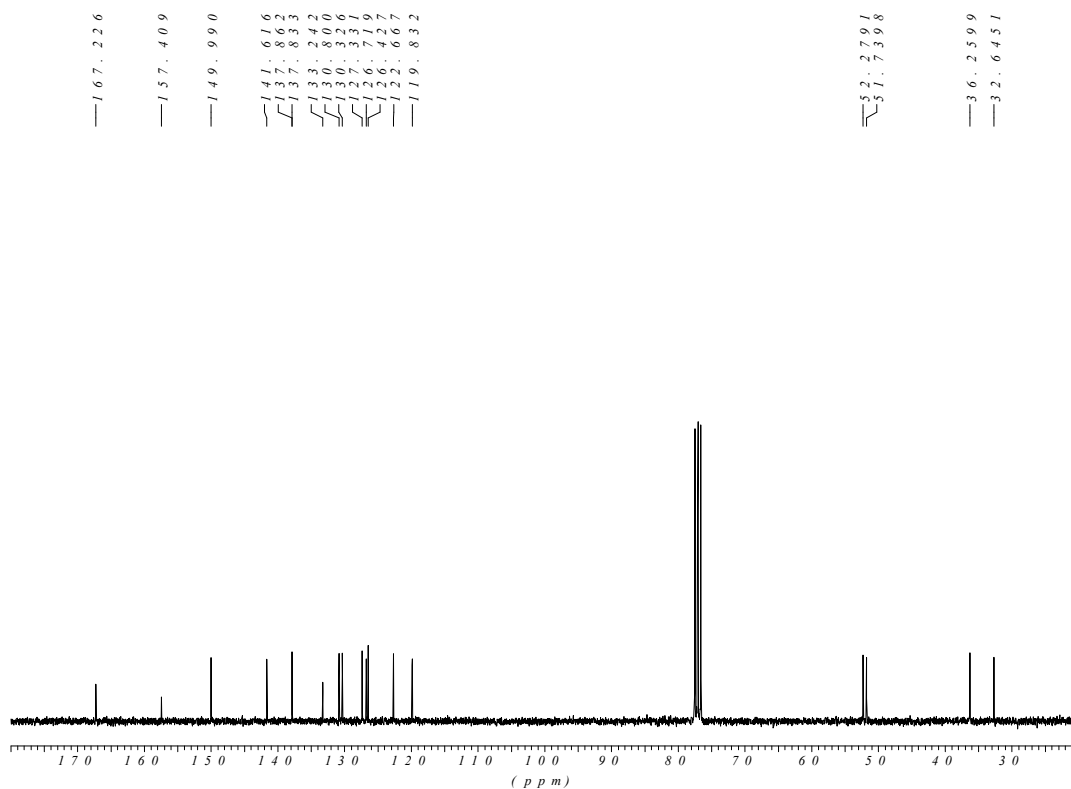
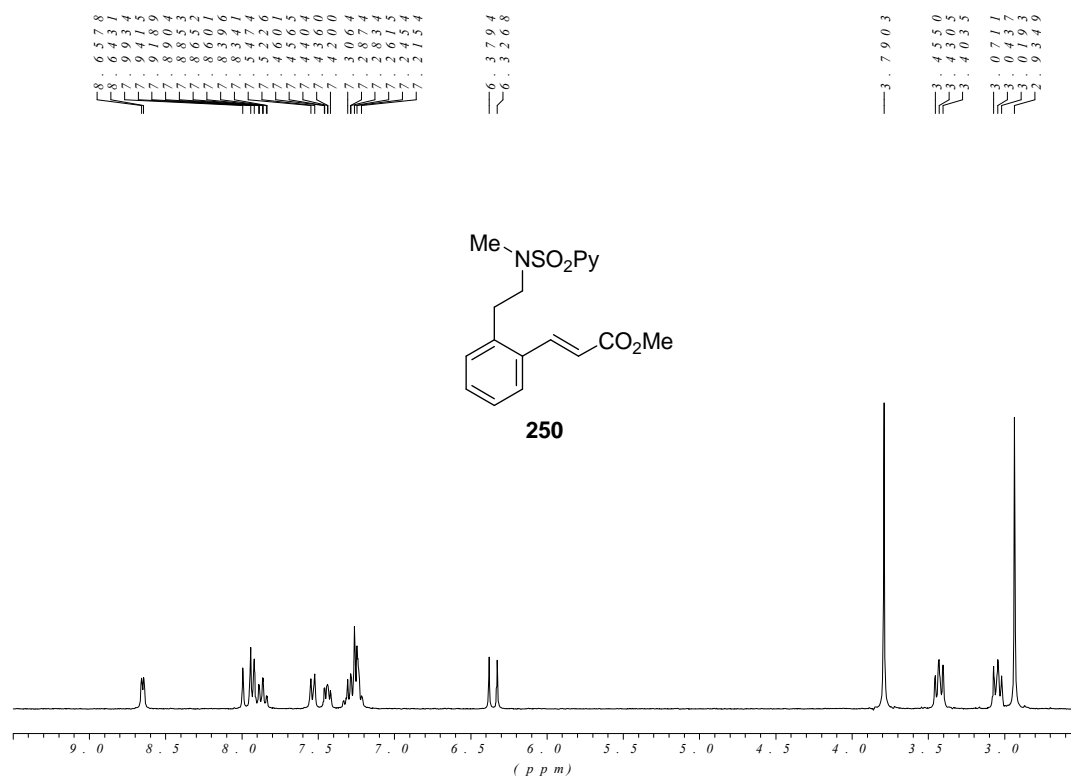
237

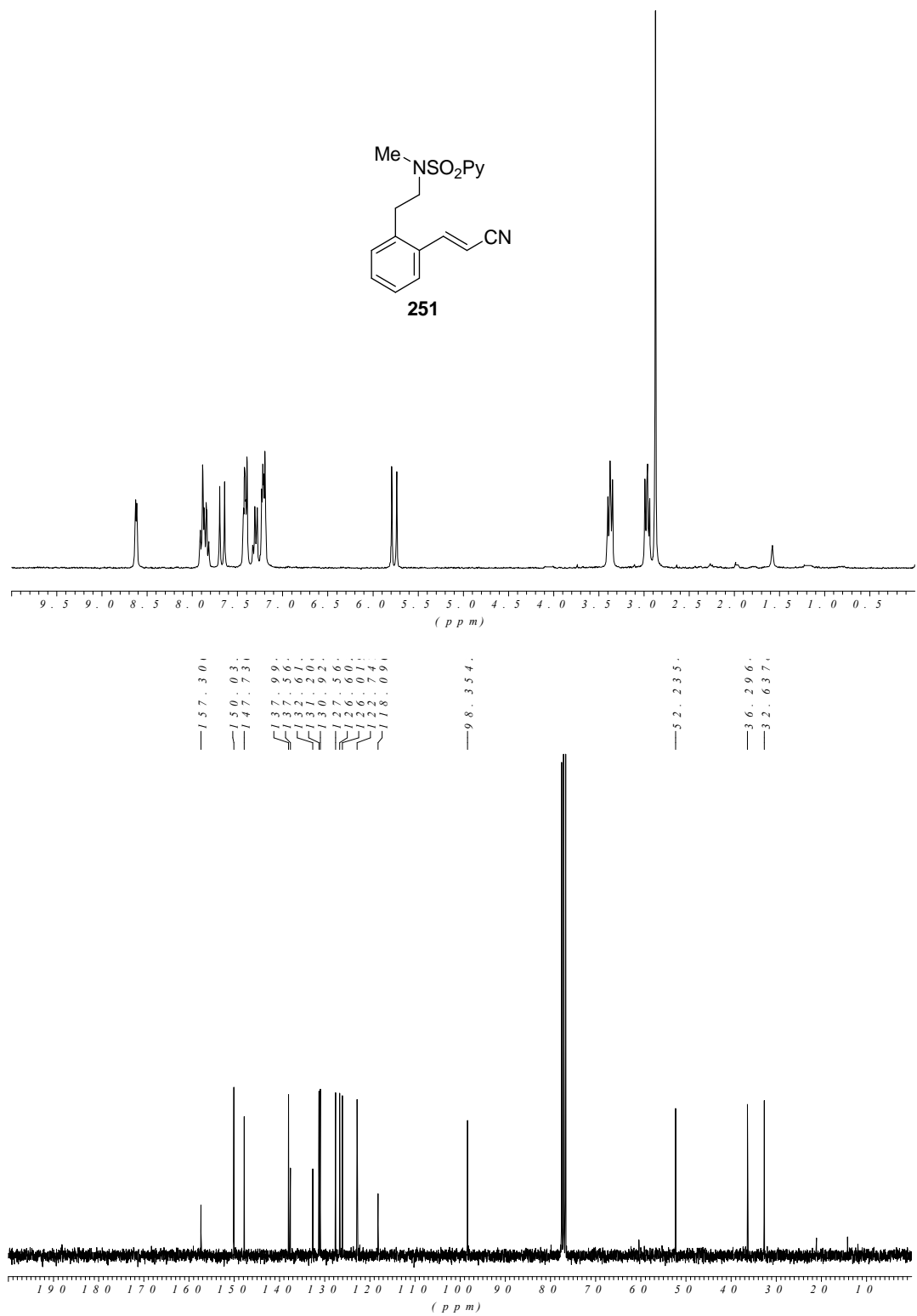


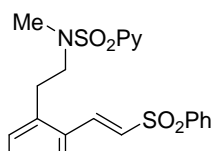




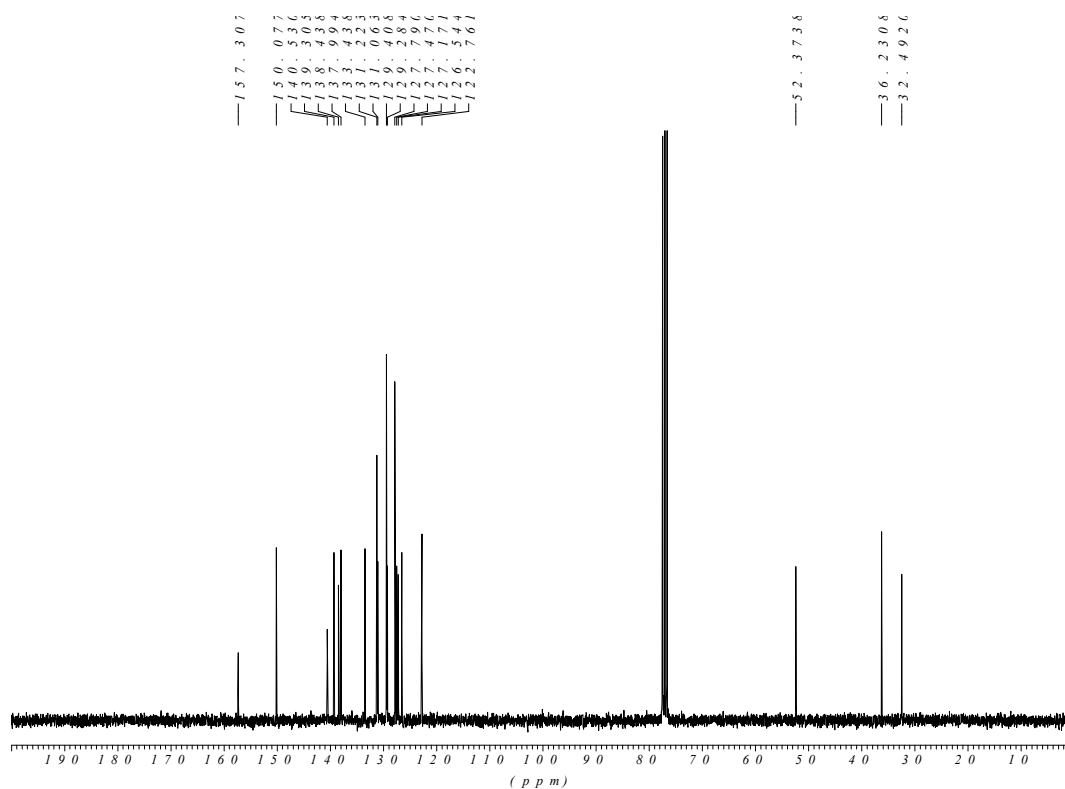
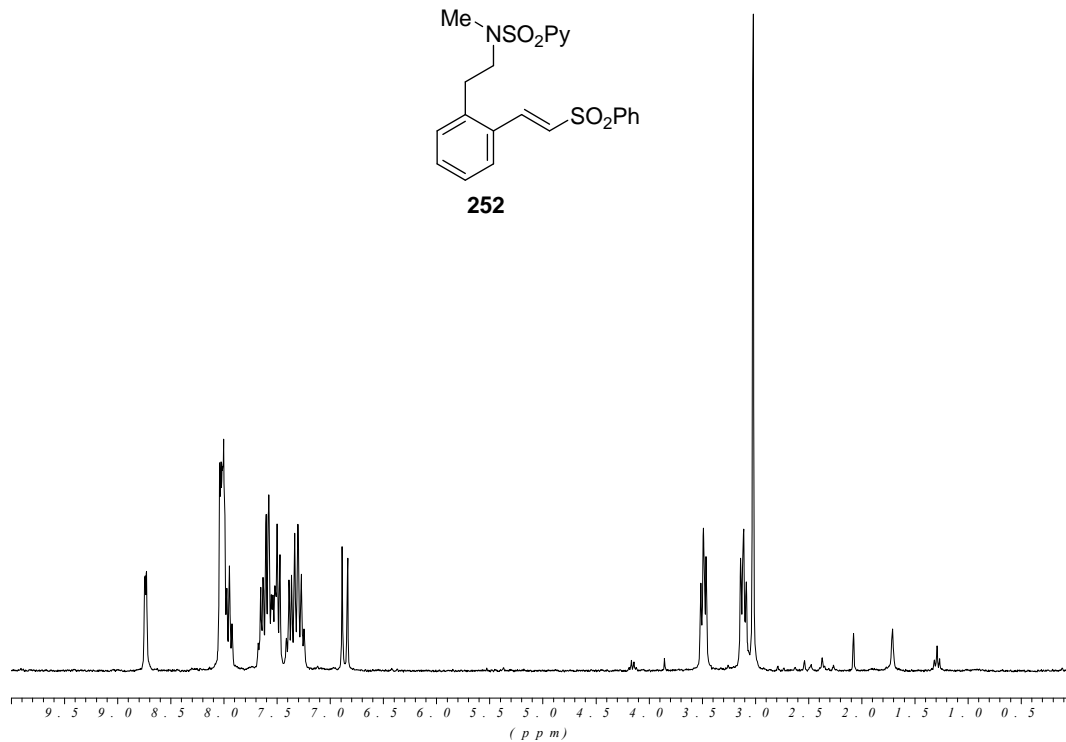


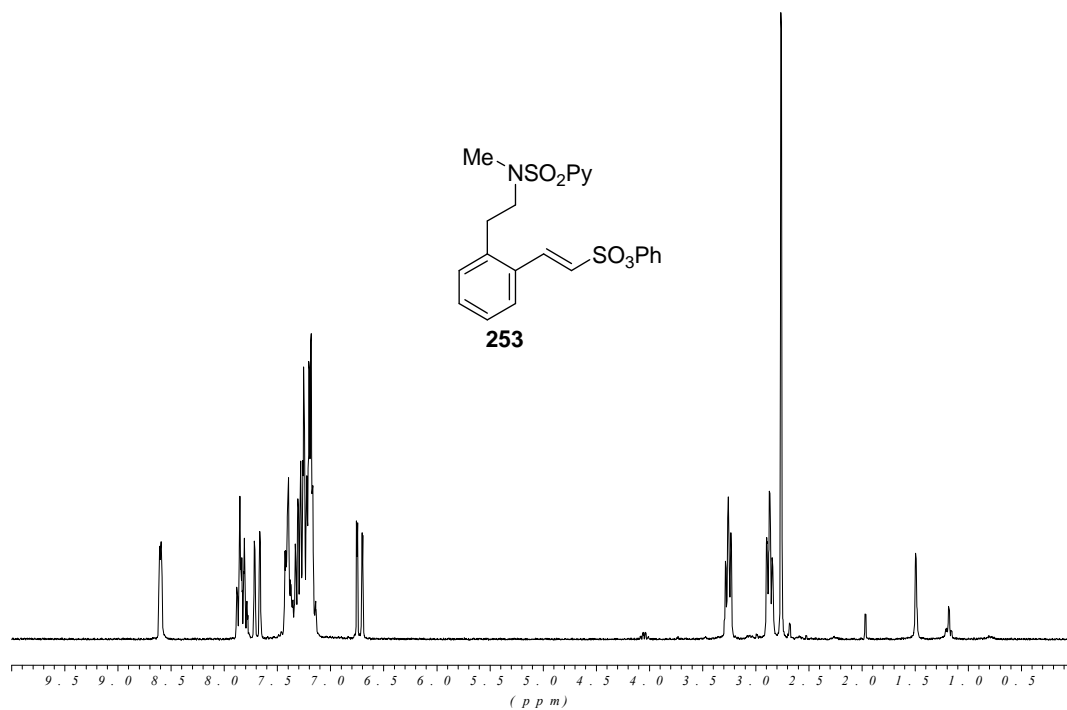




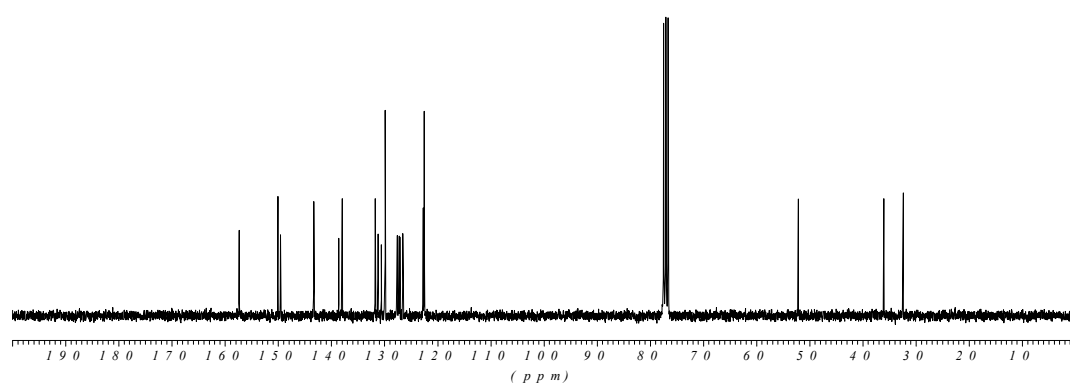


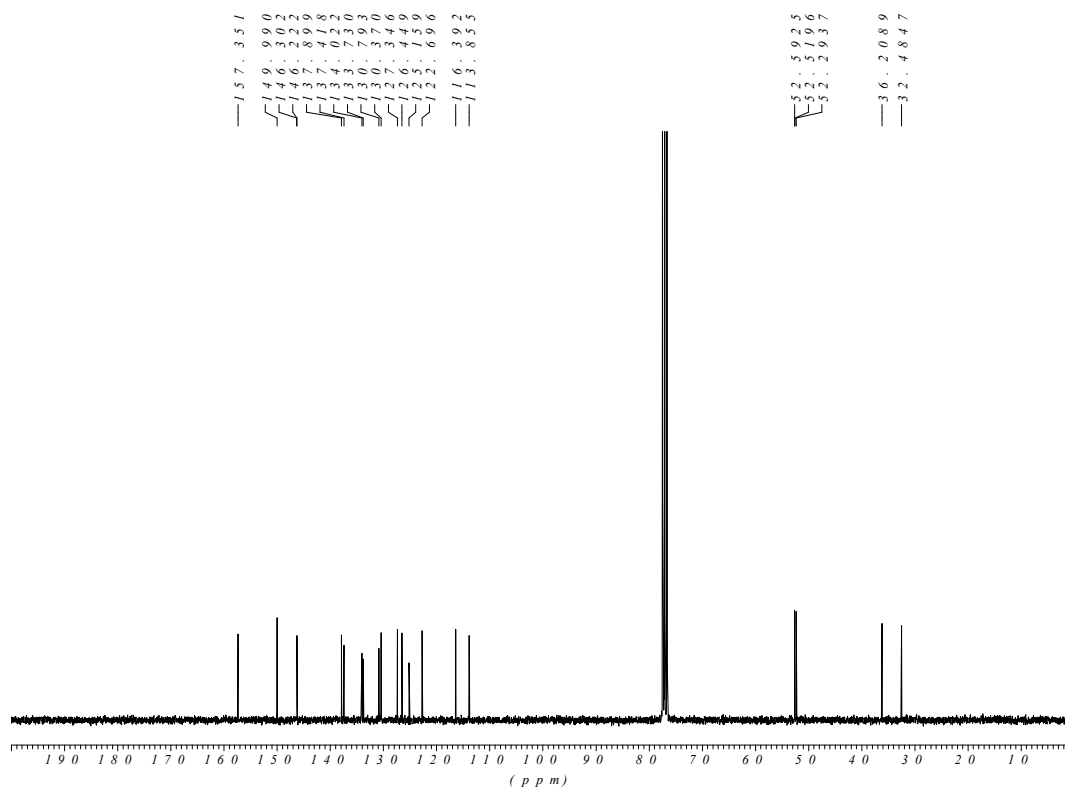
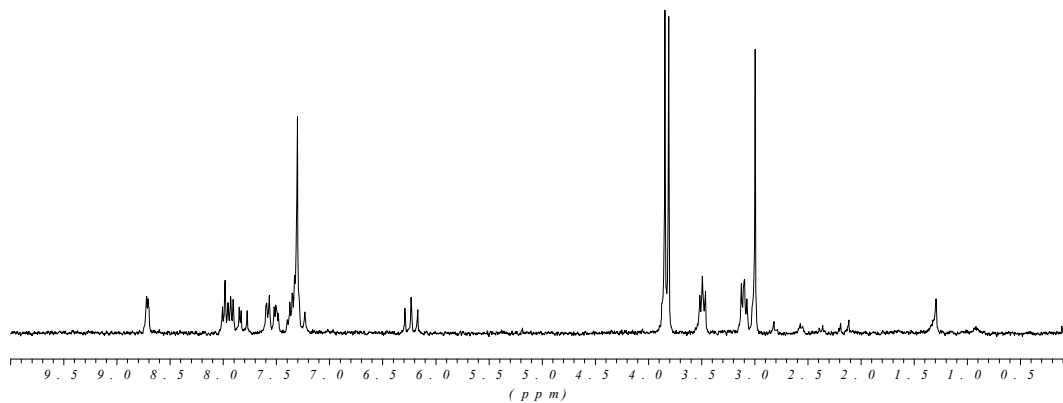
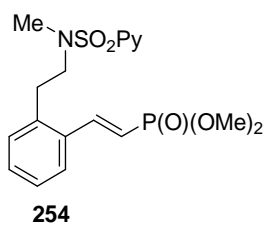
252

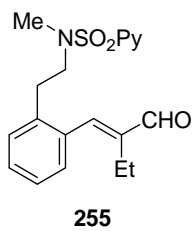
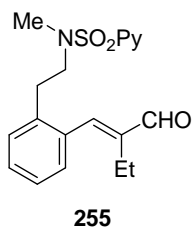


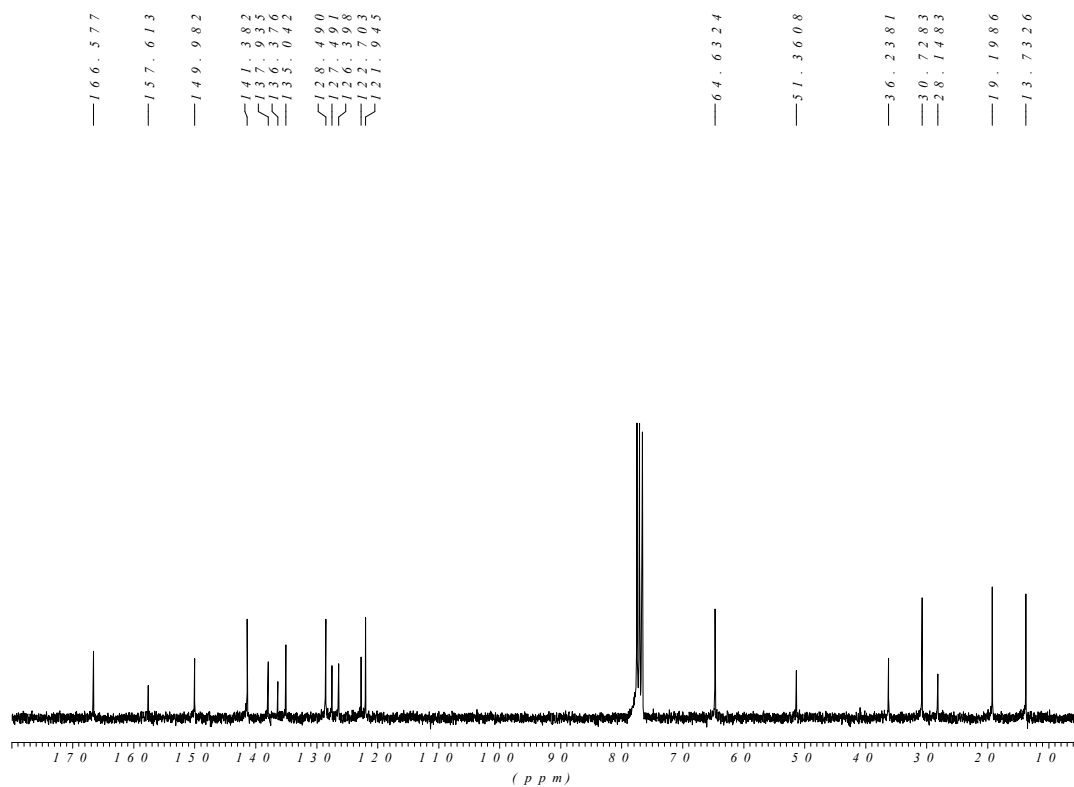
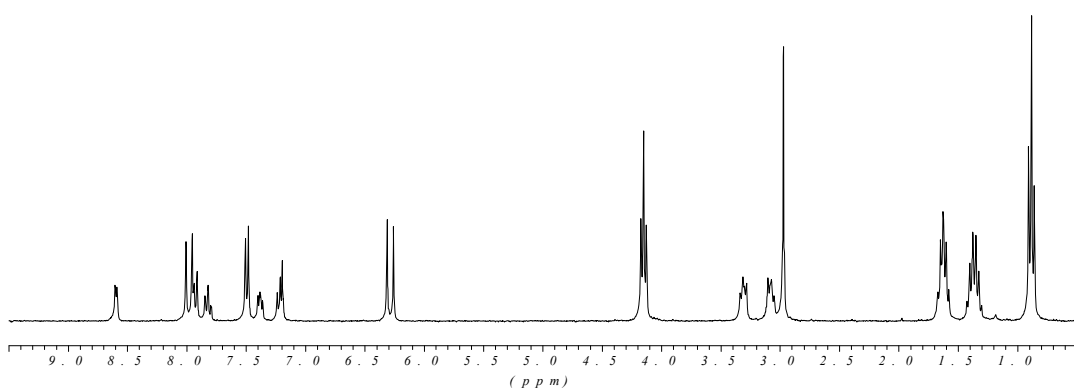
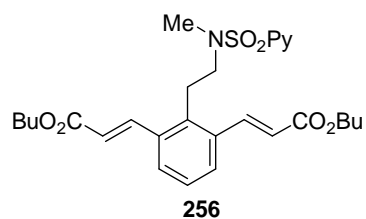


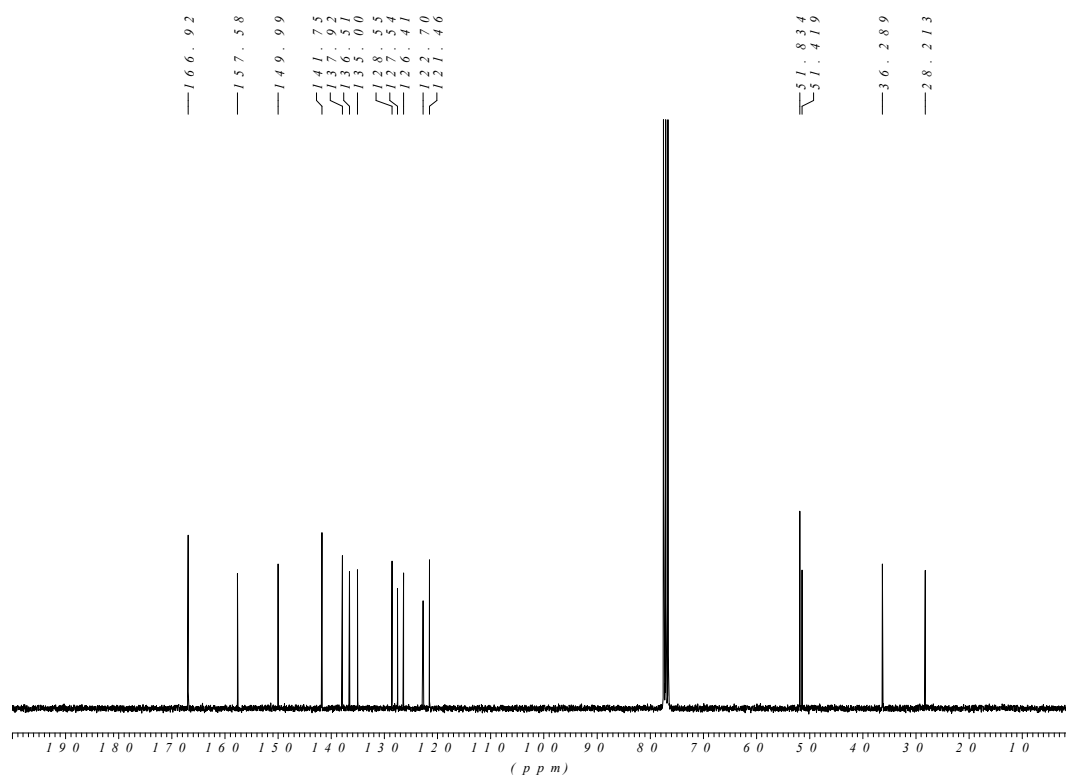
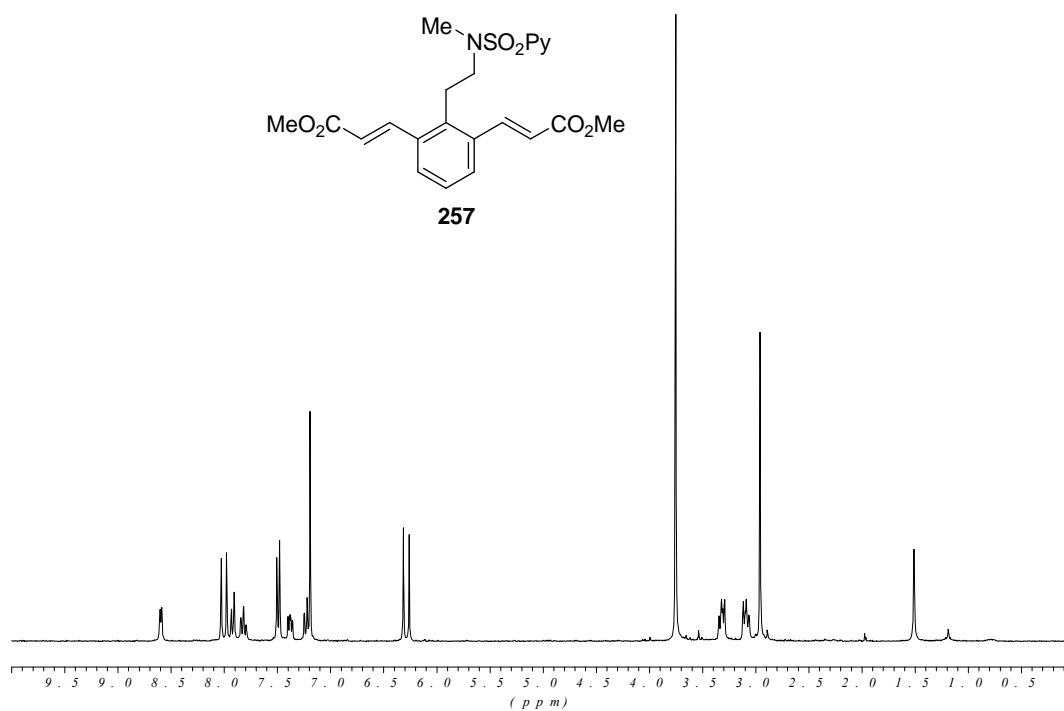
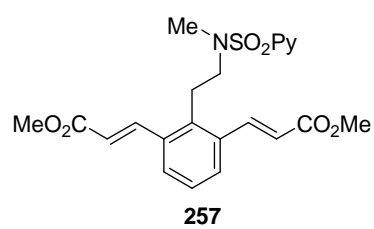
157.30
 150.01
 149.56
 143.29
 138.61
 137.94
 137.74
 136.20
 130.88
 127.63
 127.28
 127.10
 126.53
 122.51
 122.50
 52.147
 36.070
 32.426

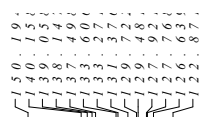
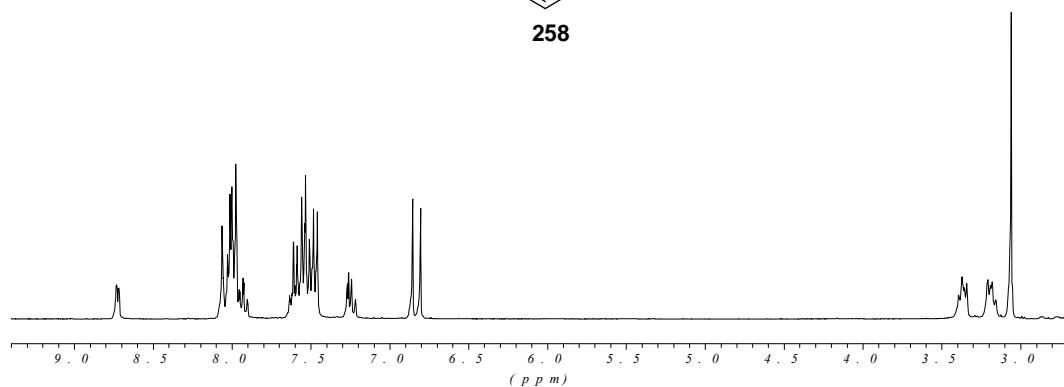






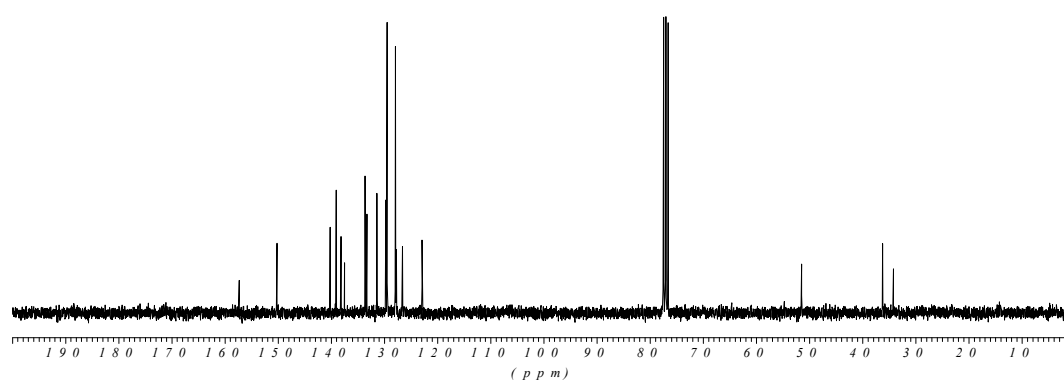


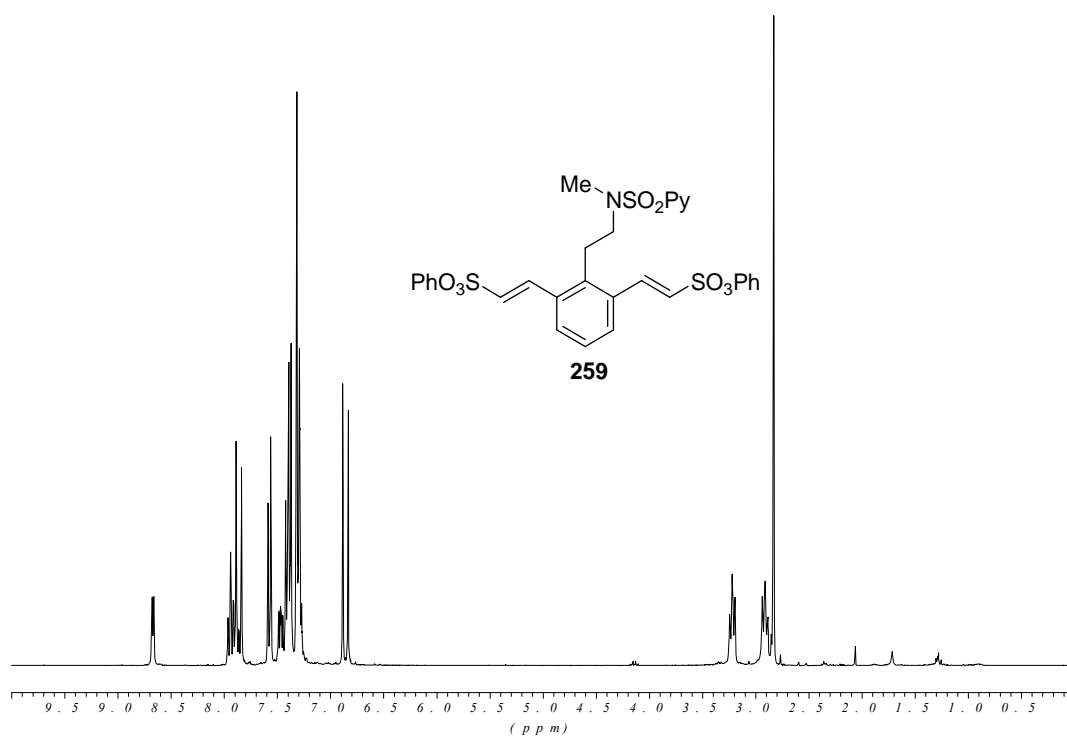




—51.499—

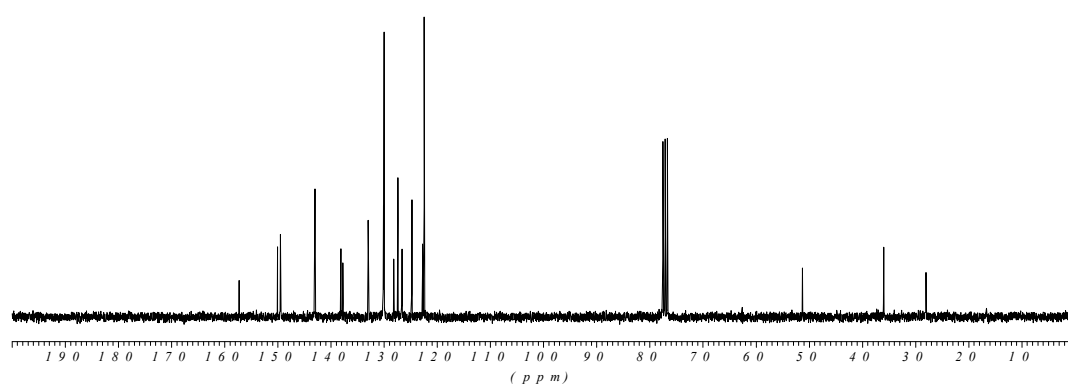
—36. 2302
—34. 2121

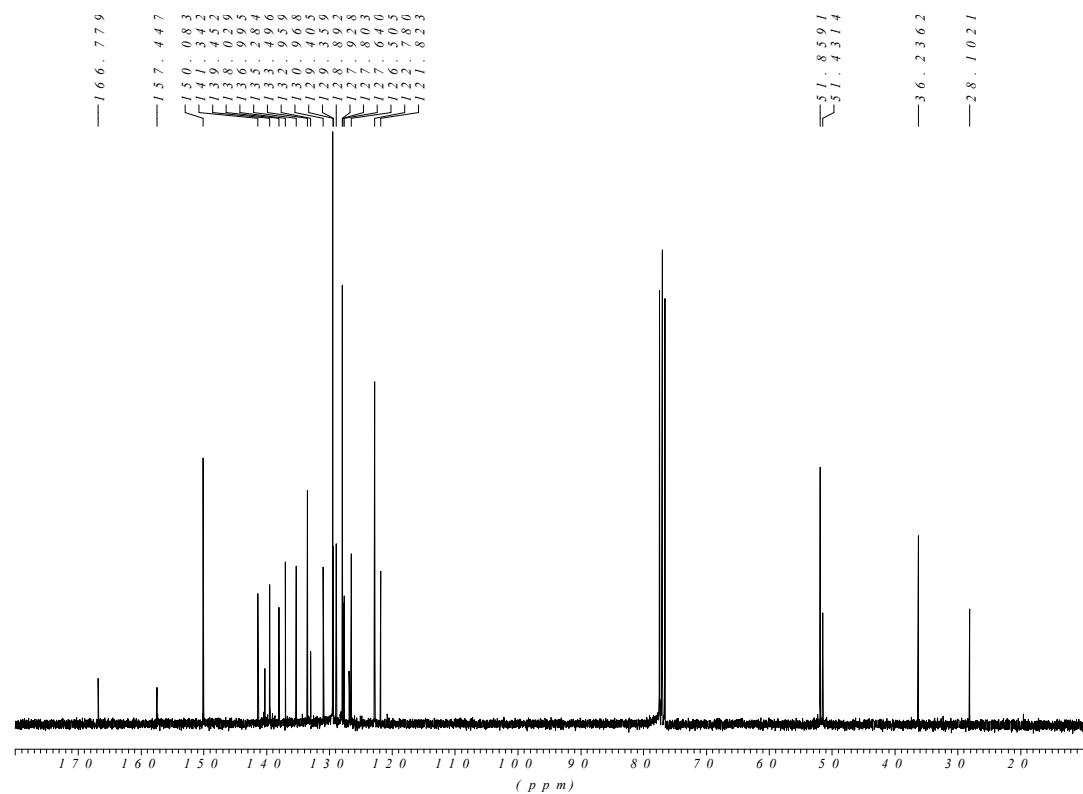


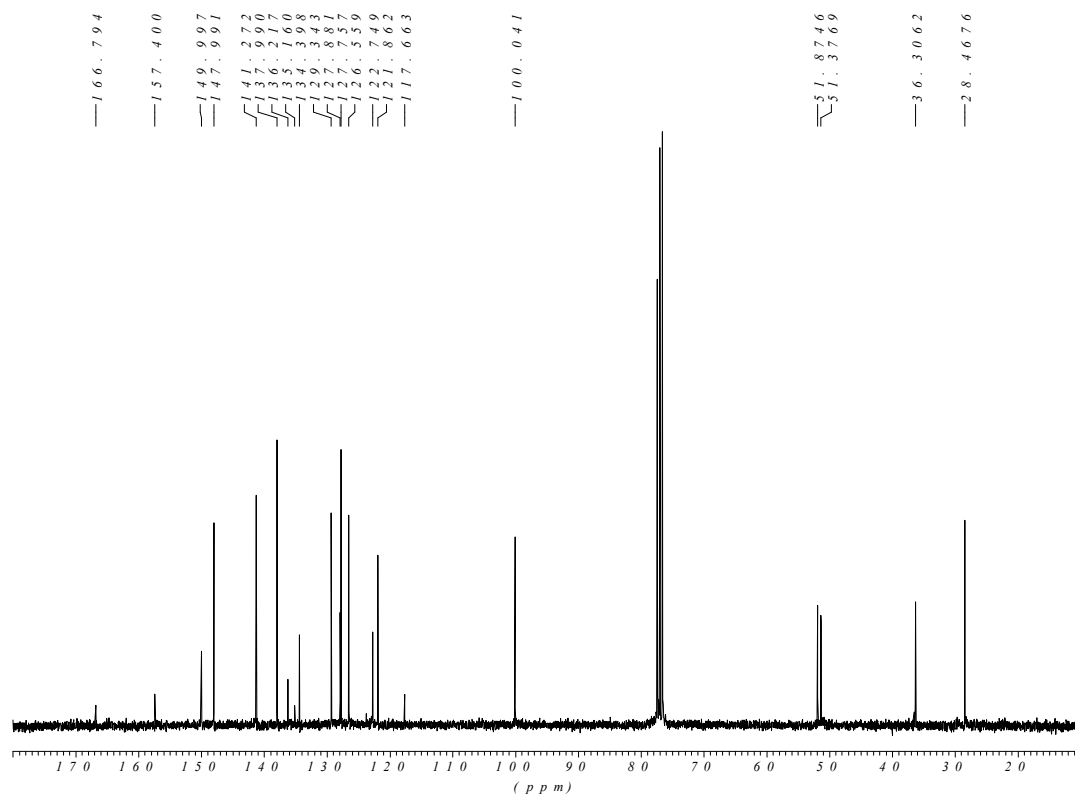
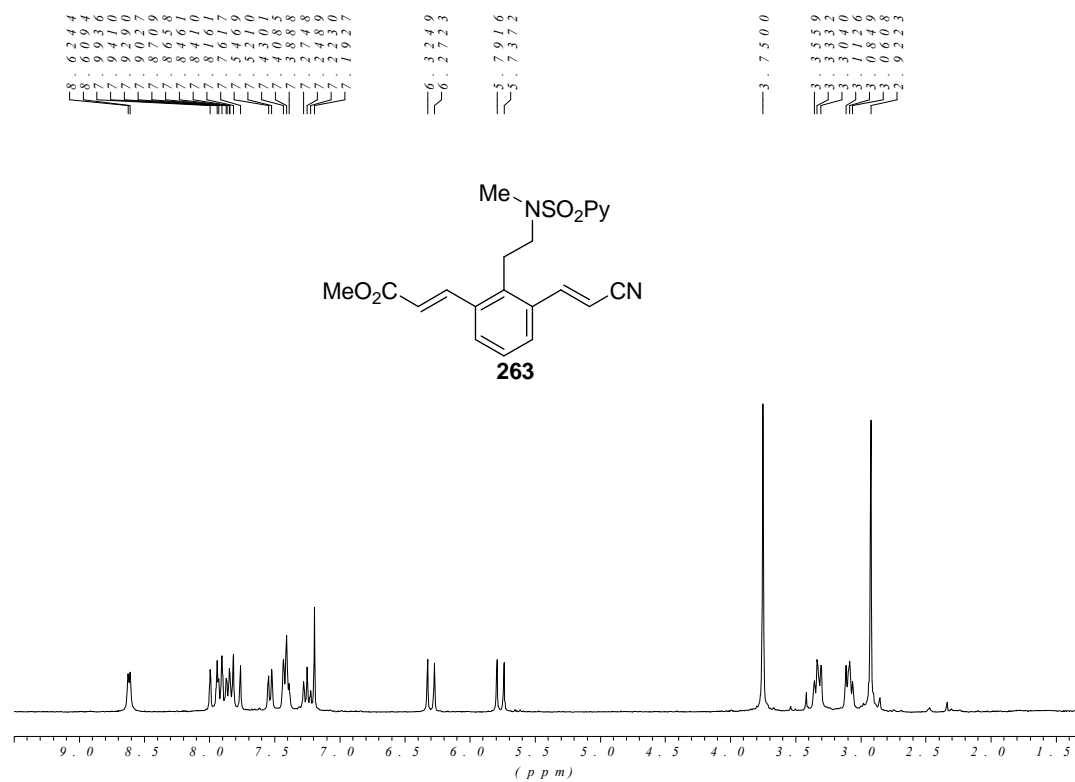


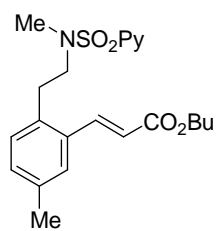
—1.57.24,
 —1.50.03,
 —1.49.48,
 —1.43.00,
 —1.38.11,
 —1.37.72,
 —1.32.95,
 —1.28.00,
 —1.28.15,
 —1.27.41,
 —1.26.62,
 —1.24.73,
 —1.22.74,
 —1.22.43

—51.251,
 —35.968,
 —28.024

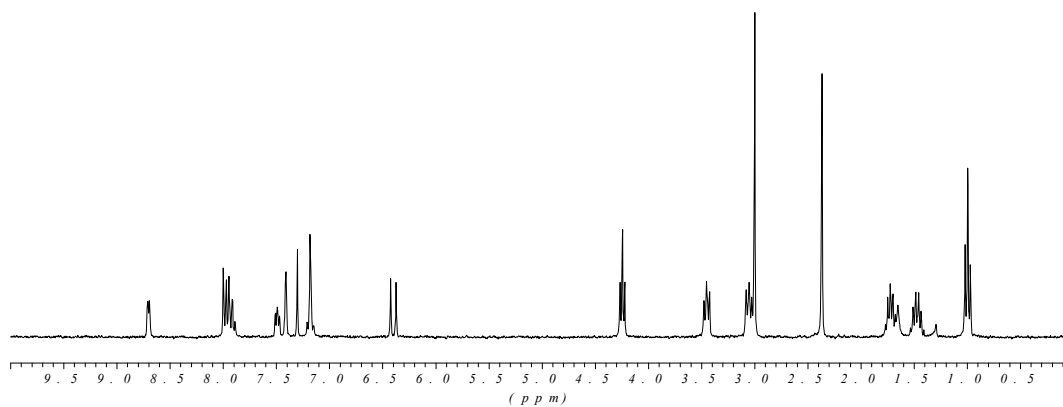






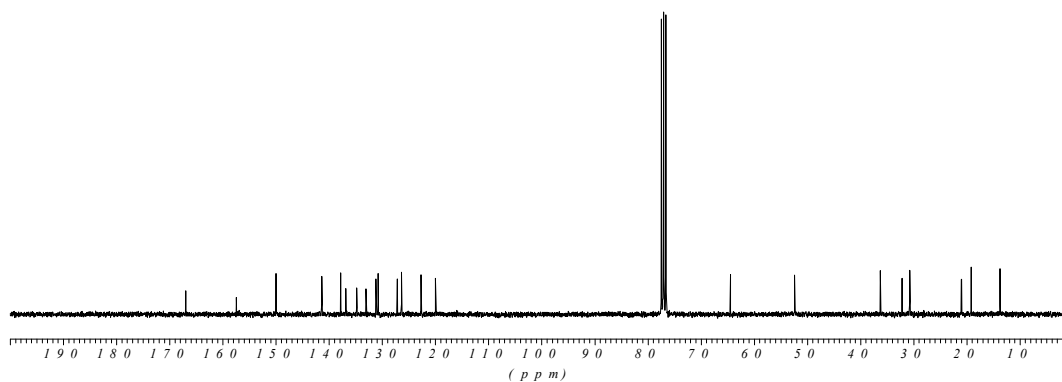


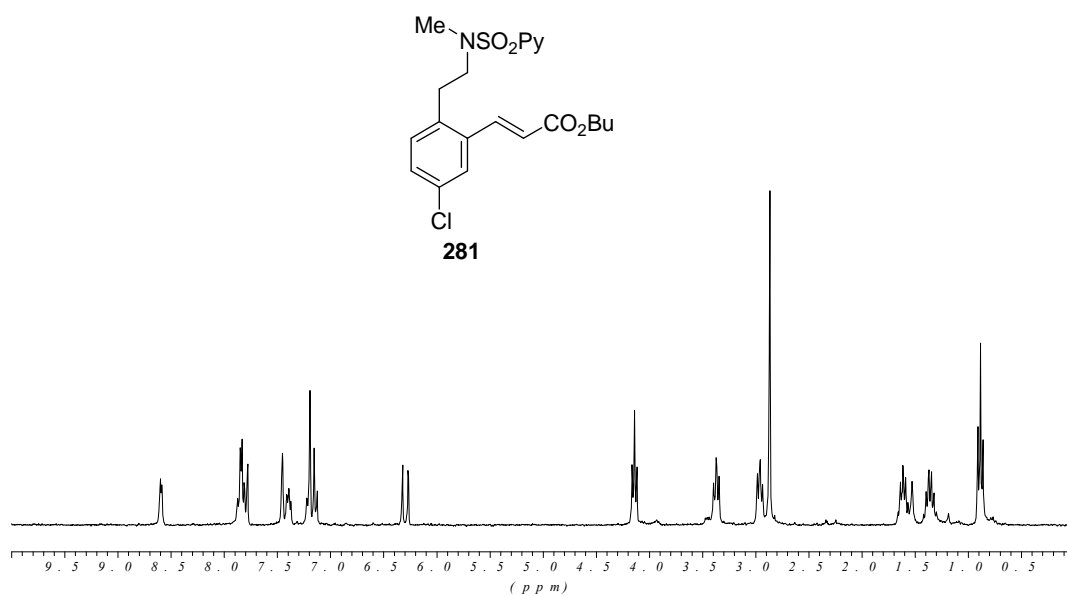
280



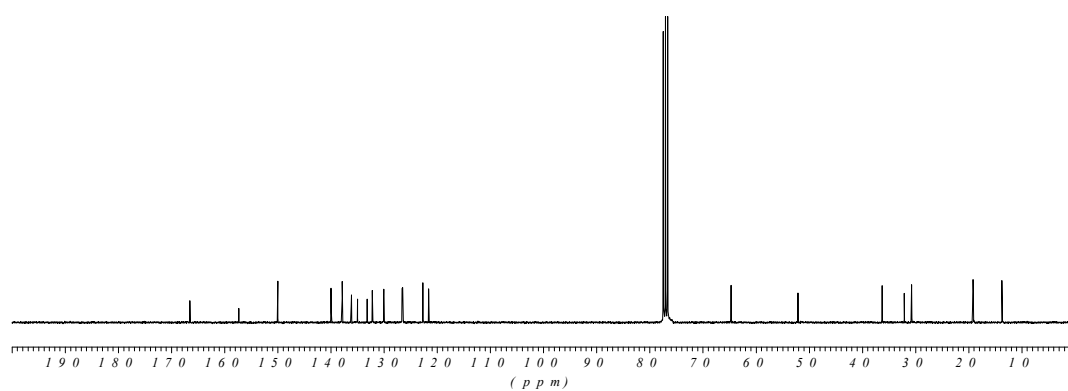
— 166.978
 — 157.438
 — 149.975
 — 141.300
 — 137.833
 — 136.849
 — 134.831
 — 133.023
 — 131.157
 — 129.742
 — 126.376
 — 122.652
 — 119.948

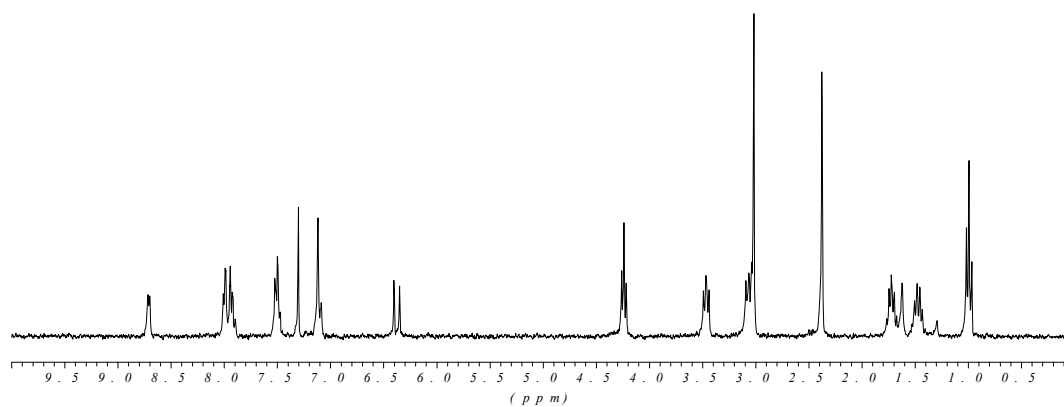
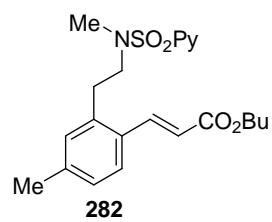
— 64.4720
 — 52.3738
 — 36.2235
 — 32.1568
 — 30.7647
 — 21.0060
 — 19.2132
 — 13.7398





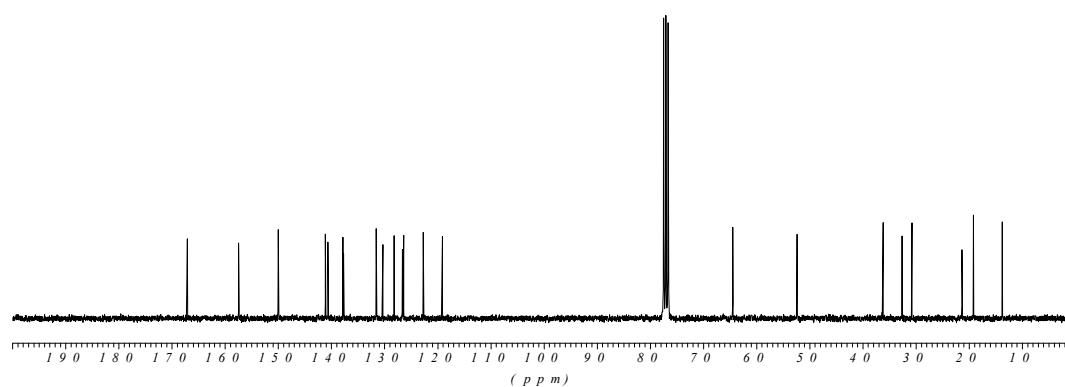
— 166.51
 — 157.34
 — 149.99
 — 139.94
 — 136.84
 — 134.60
 — 133.17
 — 132.15
 — 130.04
 — 126.59
 — 126.46
 — 122.65
 — 121.60
 — 64.697
 — 52.108
 — 36.267
 — 32.114
 — 30.725
 — 19.197
 — 13.735

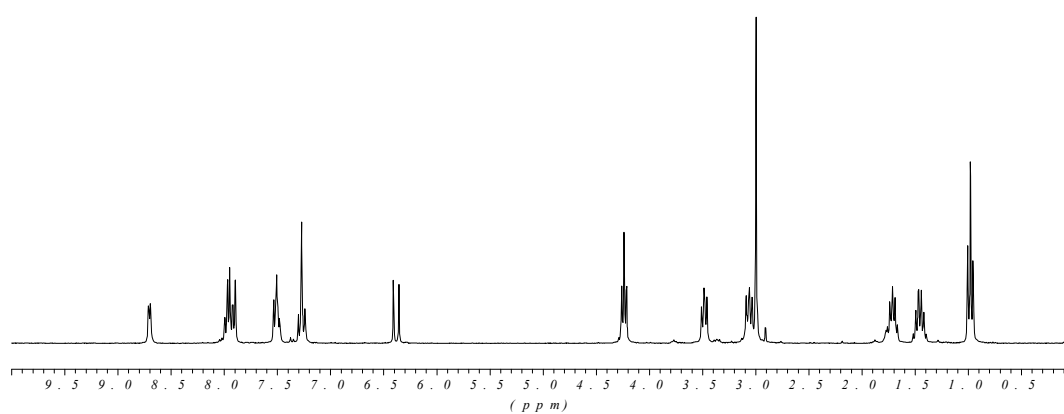
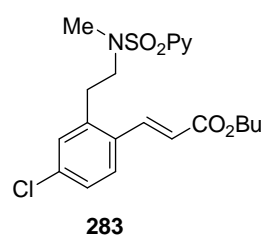




— 1.67, 1.02
 — 1.57, 4.31
 — 1.49, 9.82
 — 1.46, 1.06
 — 1.39, 8.55
 — 1.37, 7.05
 — 1.31, 5.36
 — 1.30, 3.46
 — 1.28, 1.65
 — 1.26, 6.16
 — 1.22, 6.67
 — 1.19, 1.25

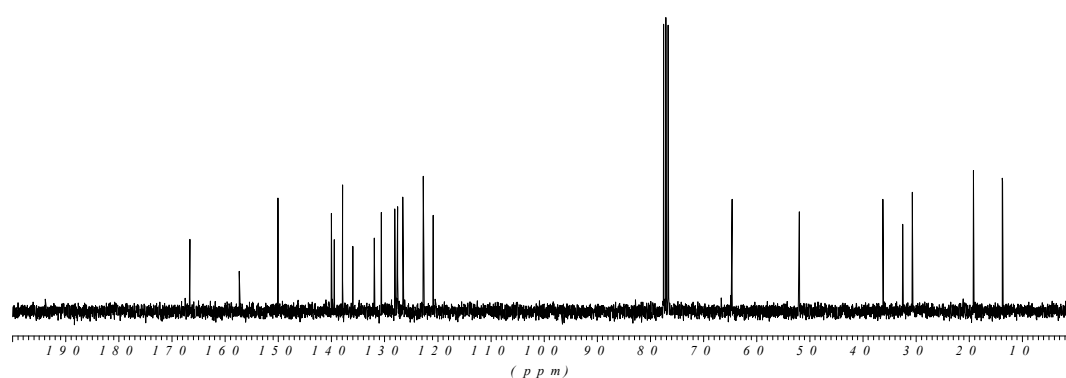
— 6.4, 4.356
 — 5.2, 3.736
 — 3.6, 1.944
 — 3.2, 5.946
 — 3.0, 7.795
 — 1.9, 2.132
 — 1.3, 7.396

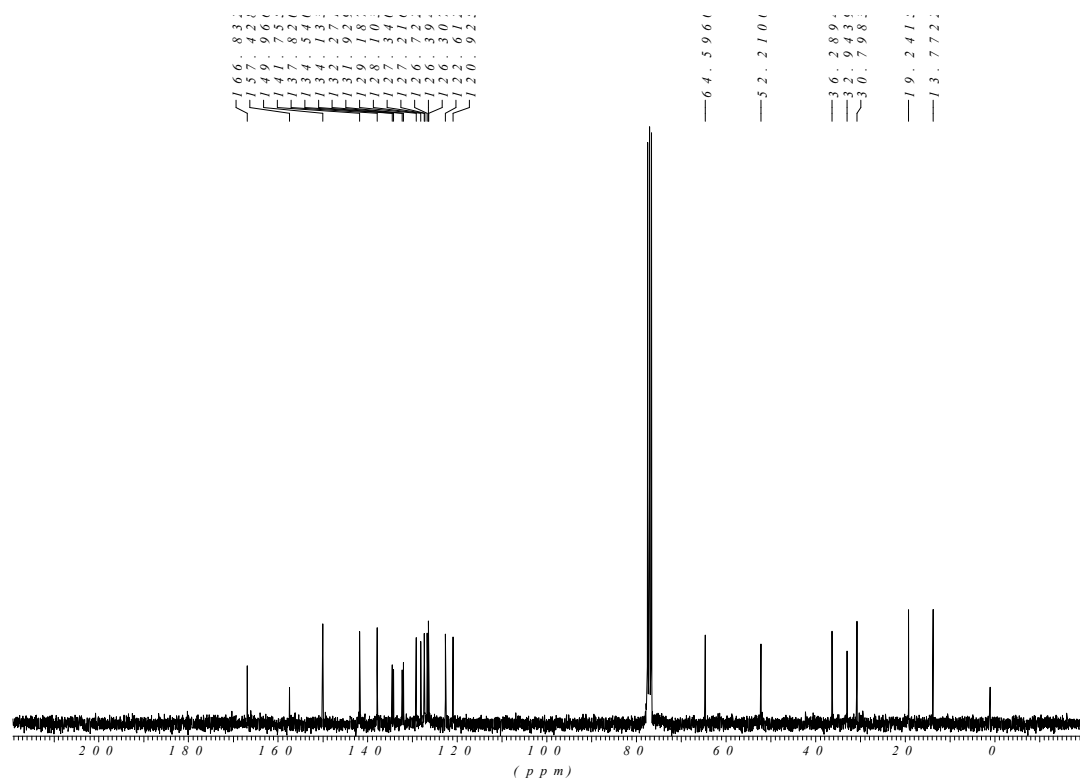
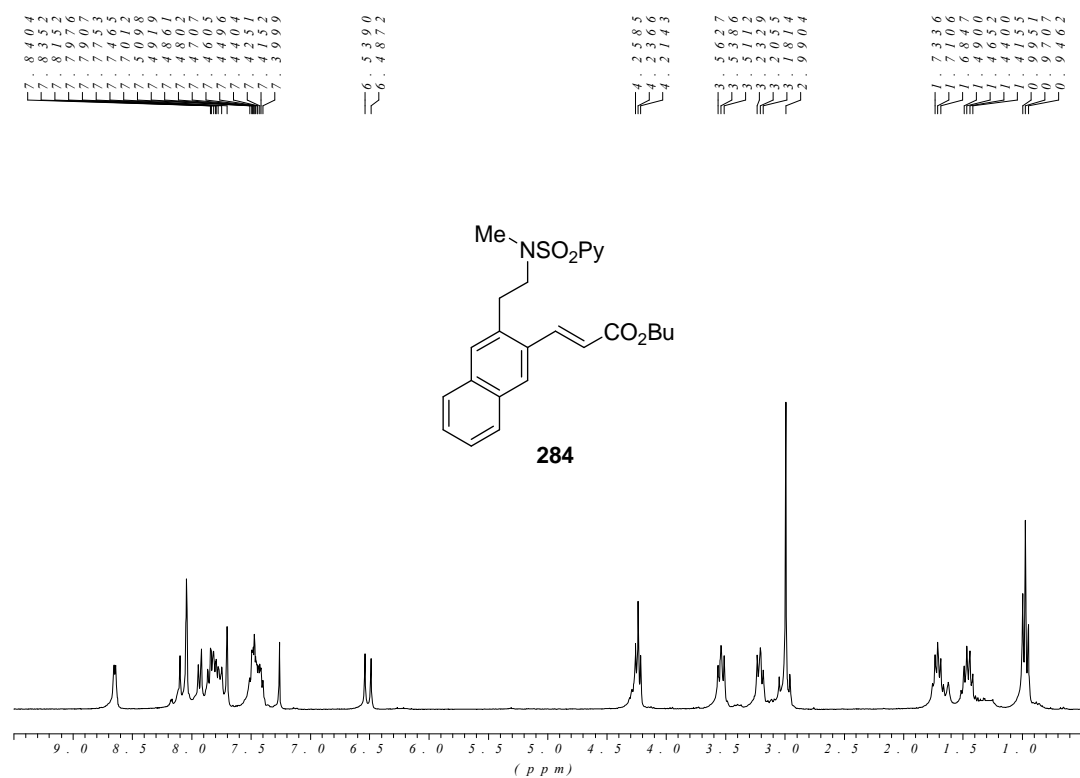


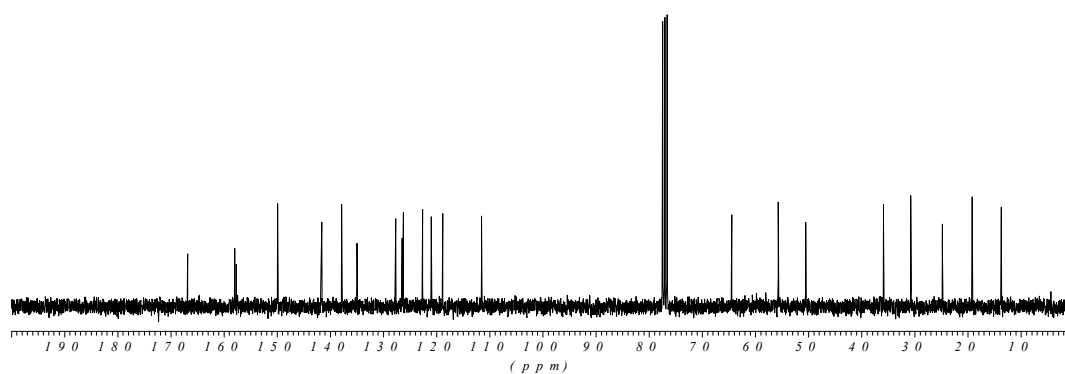
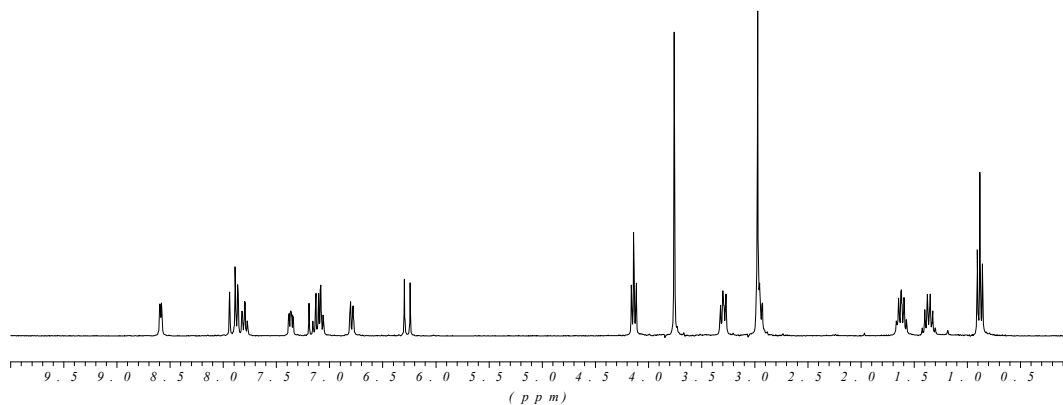
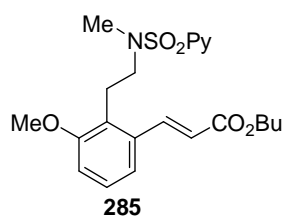


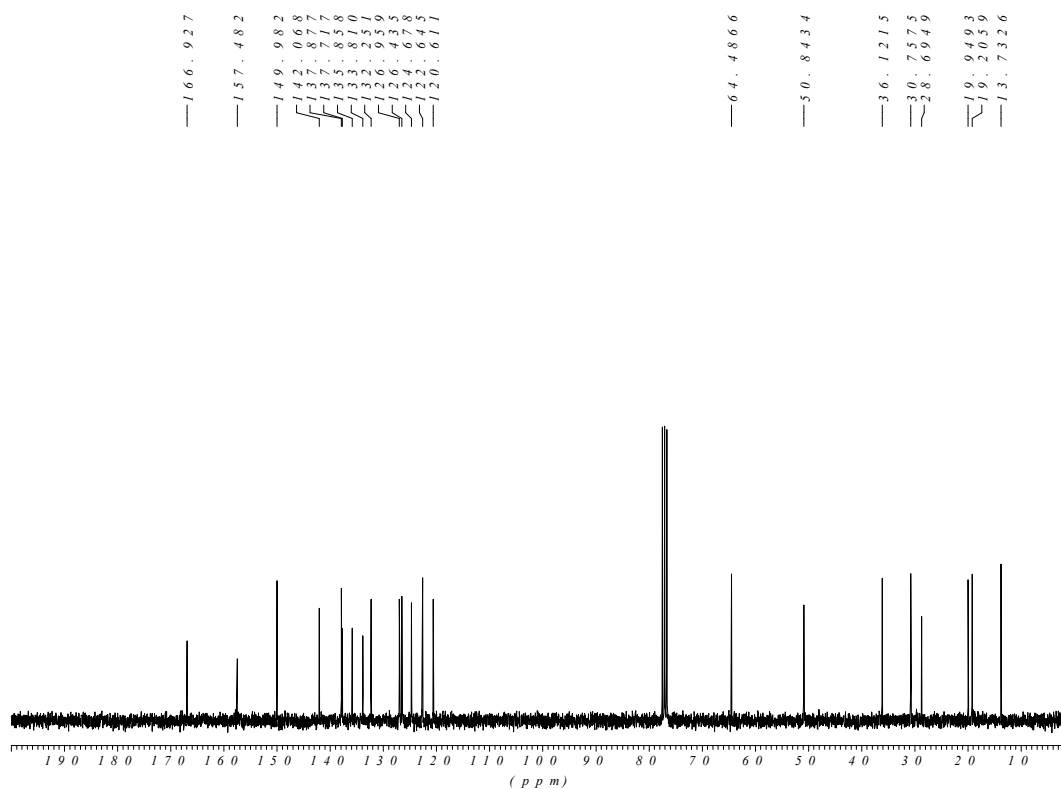
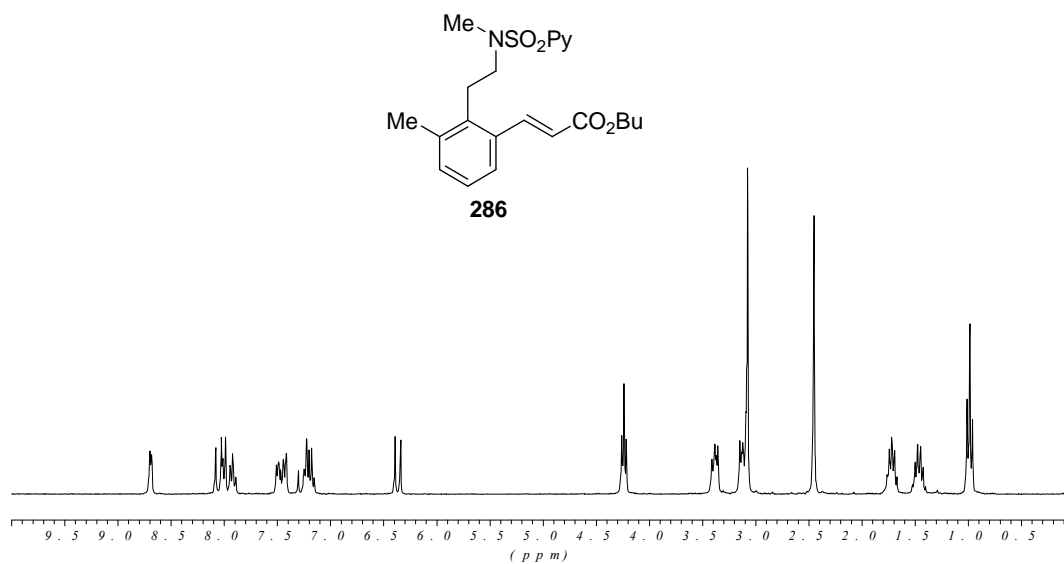
— 166.636
 — 157.314
 — 150.004
 — 139.983
 — 137.921
 — 135.946
 — 131.879
 — 130.596
 — 128.016
 — 127.373
 — 122.667
 — 120.808

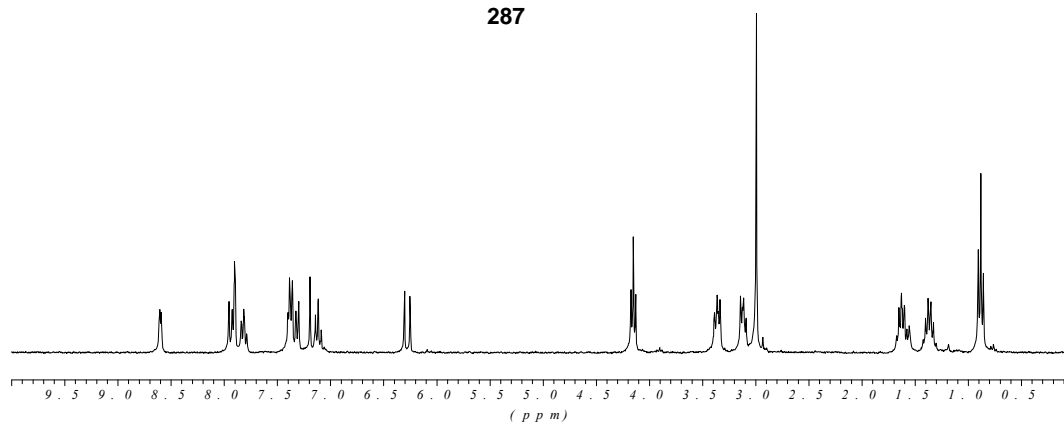
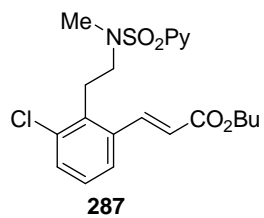
— 64.6178
 — 52.0022
 — 36.2235
 — 32.4629
 — 30.7210
 — 19.1840
 — 13.7253





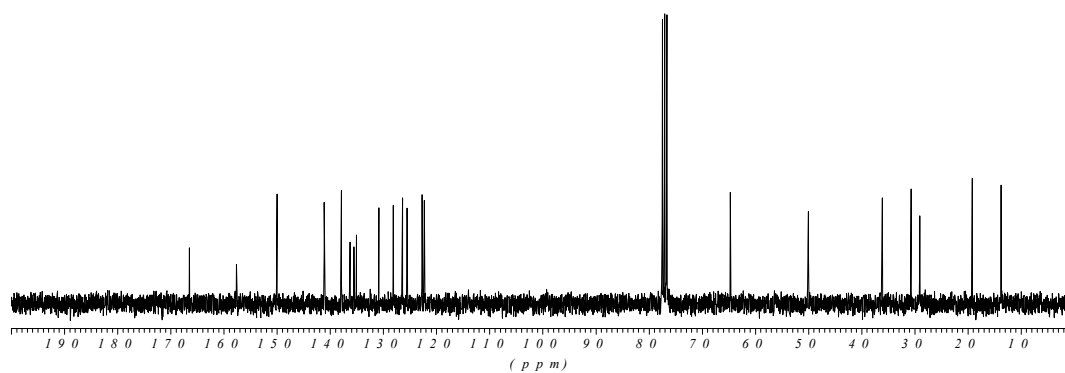


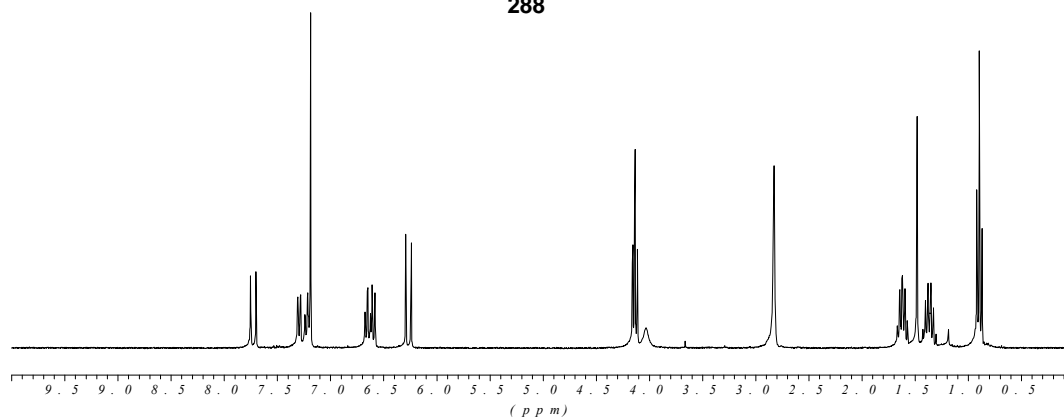
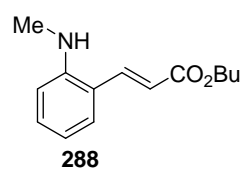




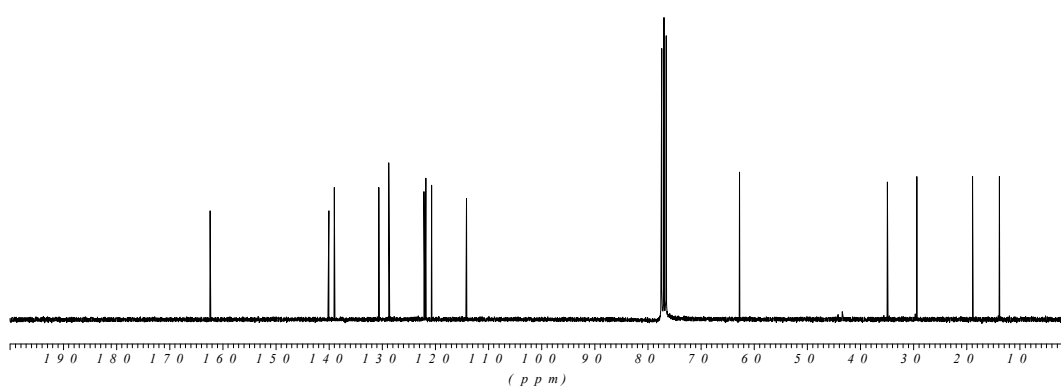
166.447
157.595
149.988
141.086
137.915
136.249
135.507
133.837
128.080
126.431
125.529
122.700
122.278

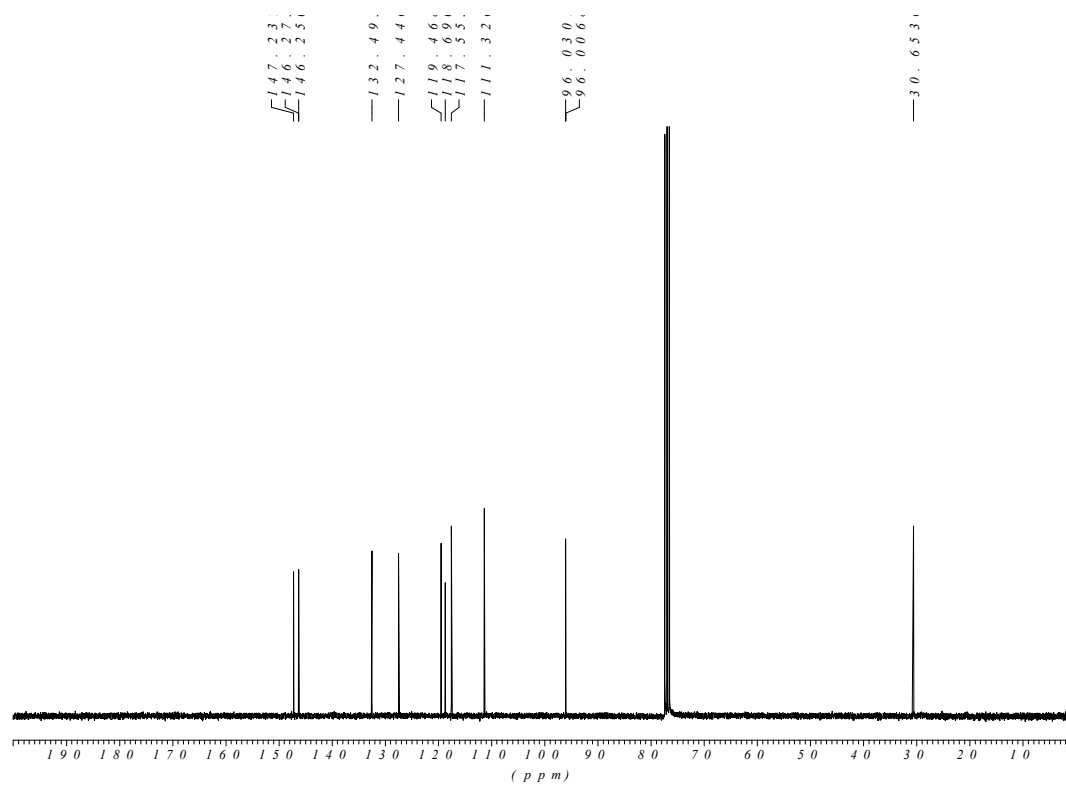
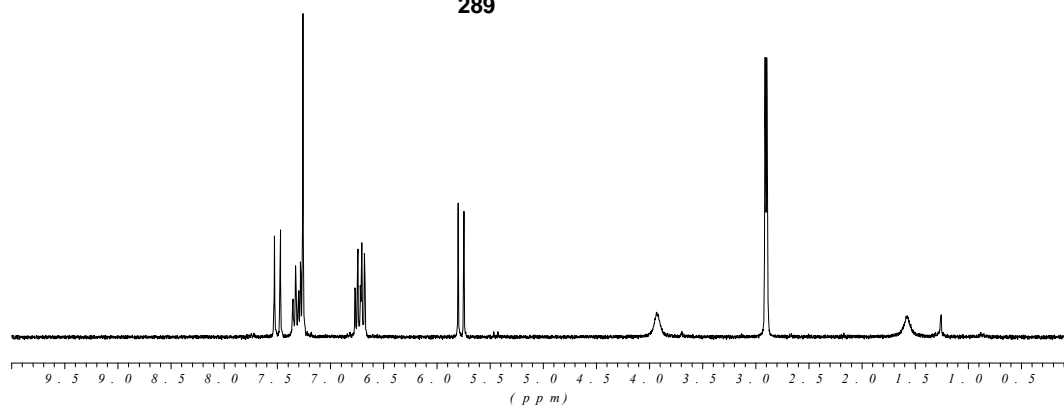
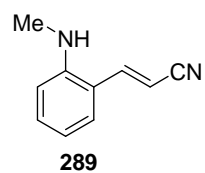
64.6905
50.0500
36.1294
30.7183
29.0528
19.2052
13.7504

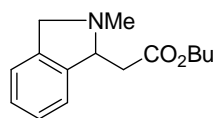




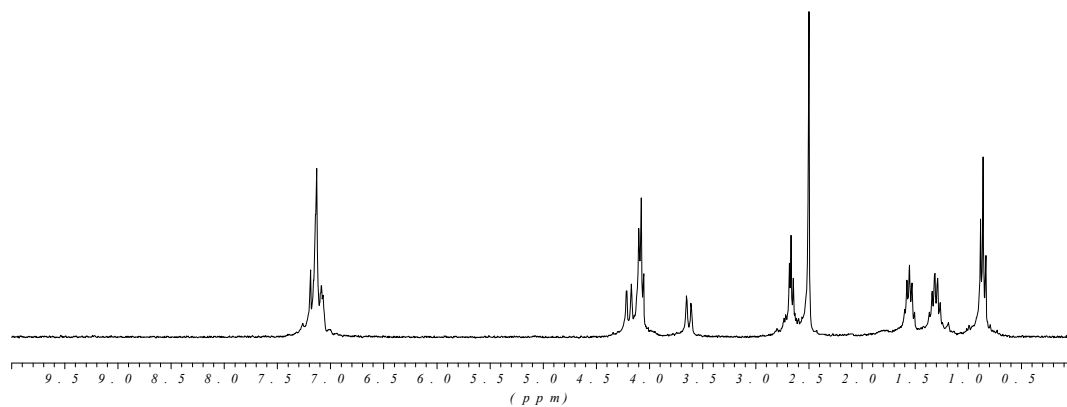
— 1.62, 3.5 ;
 — 1.40, 0.6 ;
 — 1.38, 9.2 ;
 — 1.30, 6.0 ;
 — 1.26, 7.4 ;
 — 1.22, 9.8 ;
 — 1.20, 6.9 ;
 — 1.14, 1.2 ;
 — 6.2, 7.5 ;
 — 3.4, 8.7 ;
 — 2.9, 4.0 ;
 — 1.8, 8.7 ;
 — 1.3, 8.3 ;







290



— 172.11

— 142.62
— 139.26

— 127.18
— 126.90
— 122.07

— 77.380
— 76.944
— 76.524

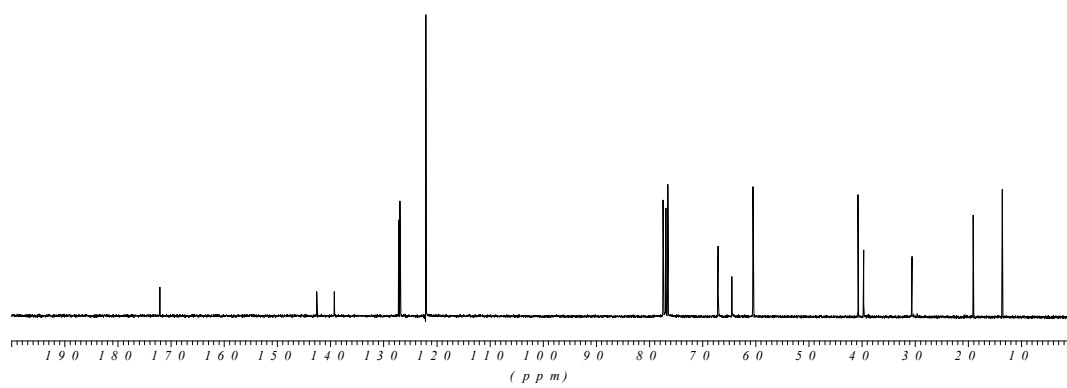
— 67.053
— 64.455
— 60.505

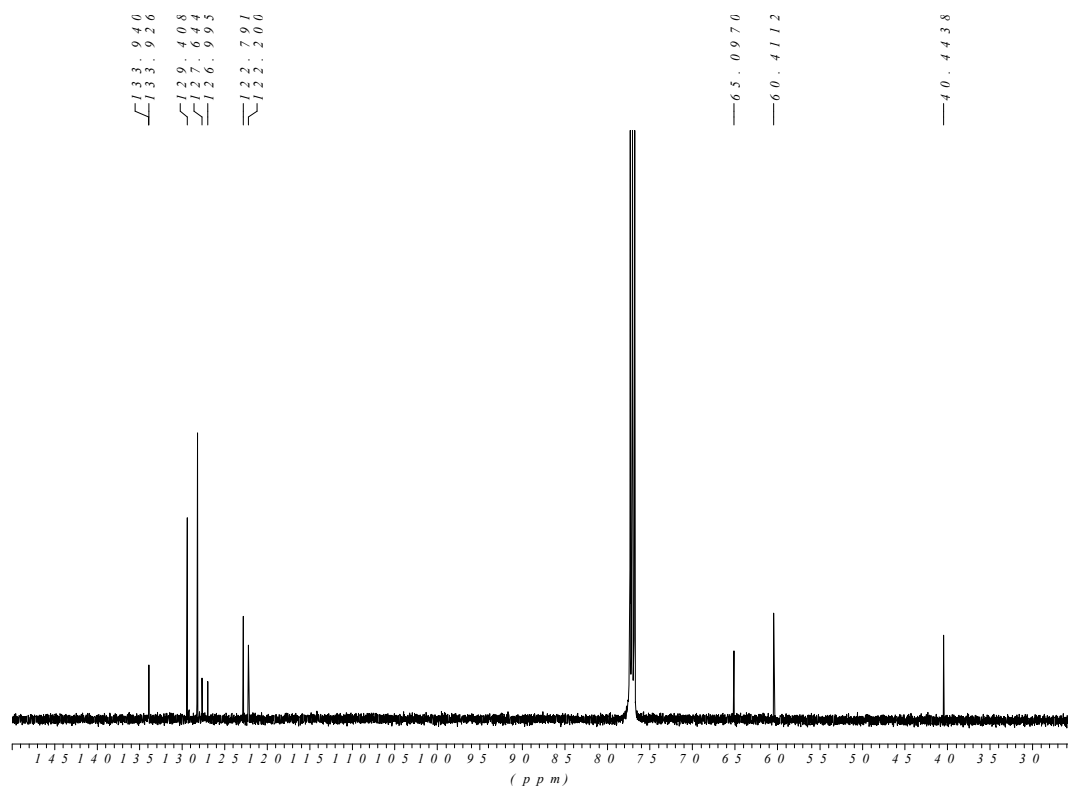
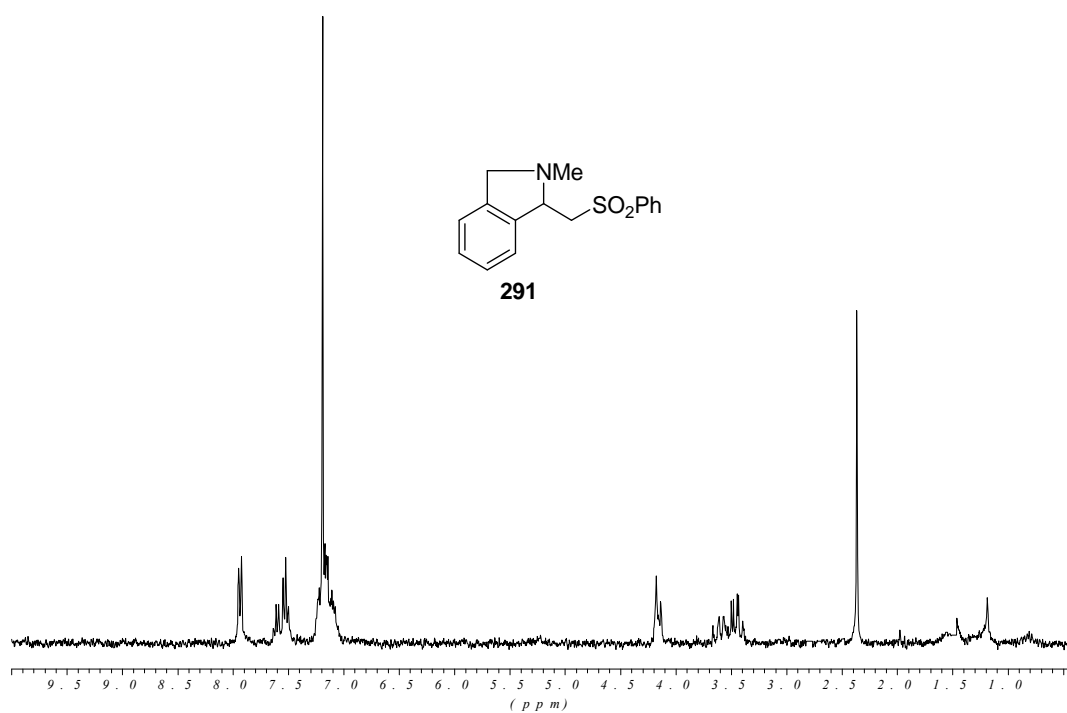
— 40.737
— 39.680

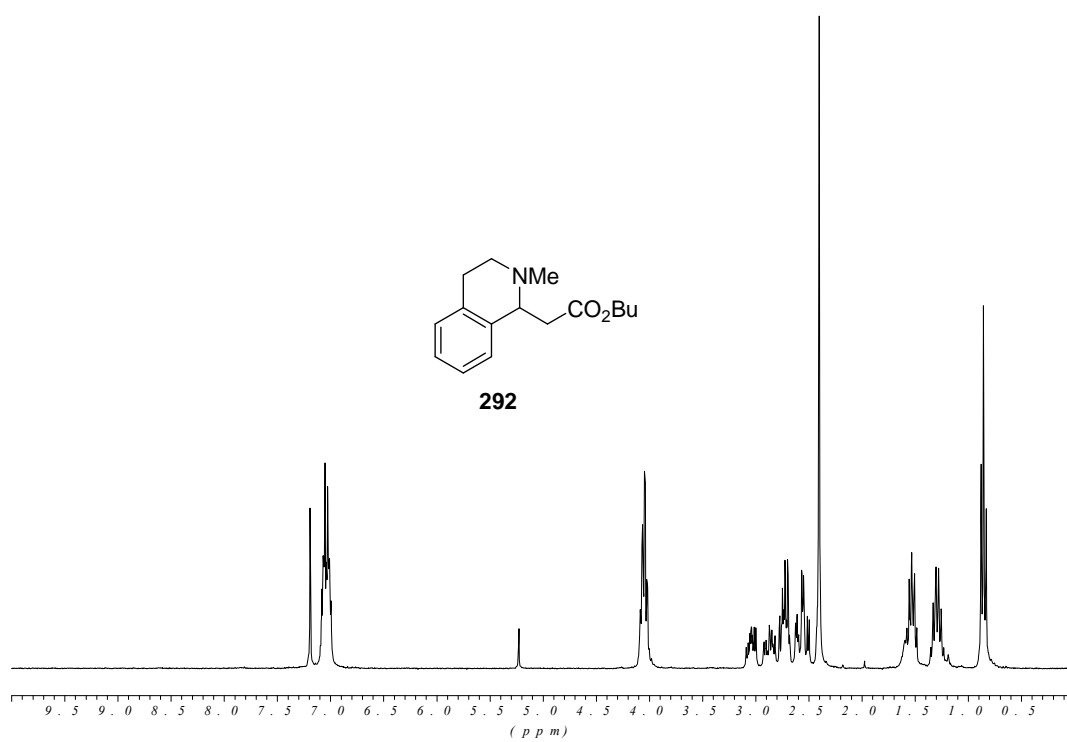
— 30.581

— 19.072

— 13.629







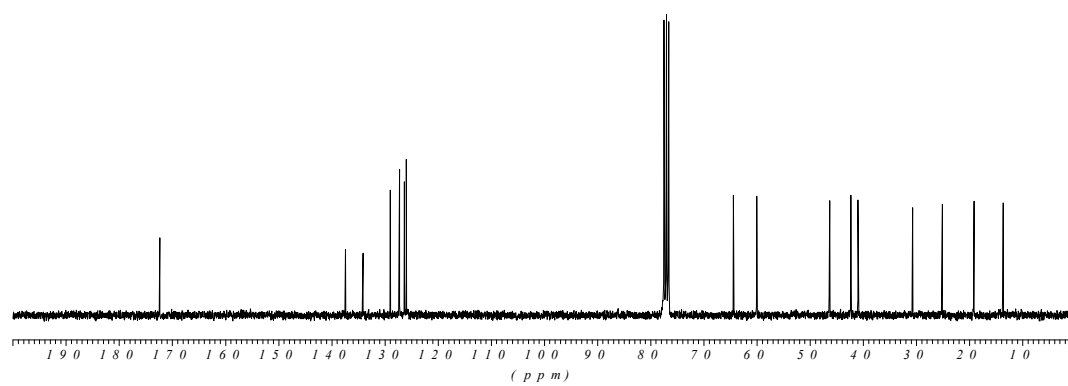
— 172.34;

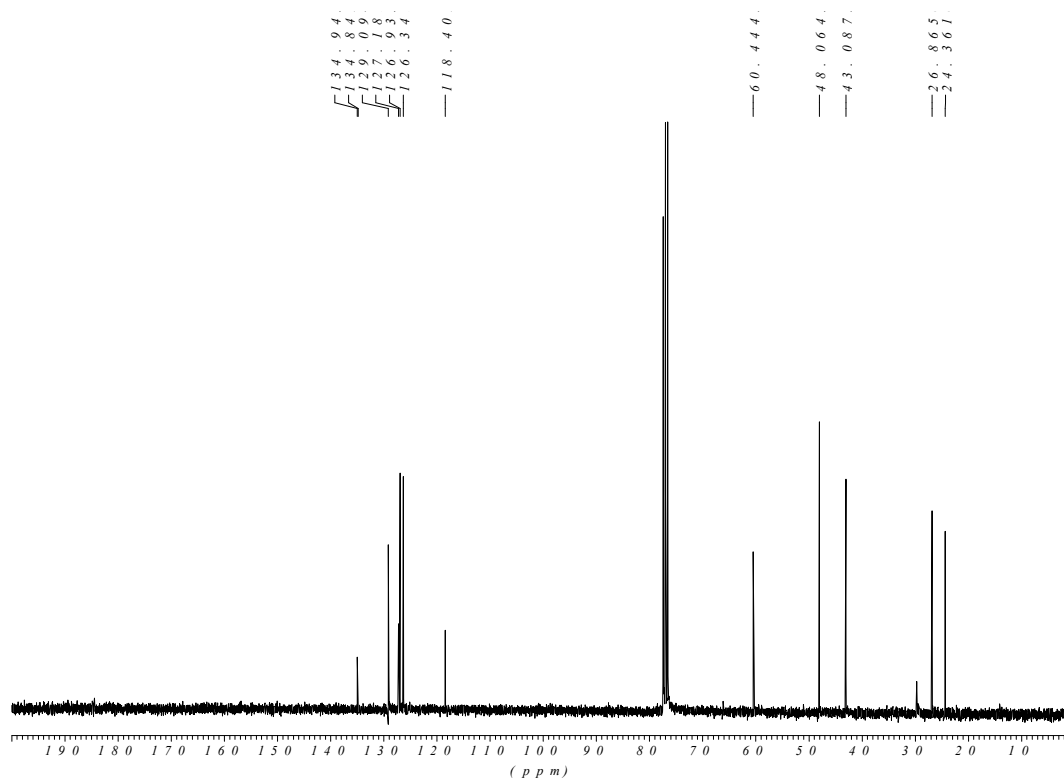
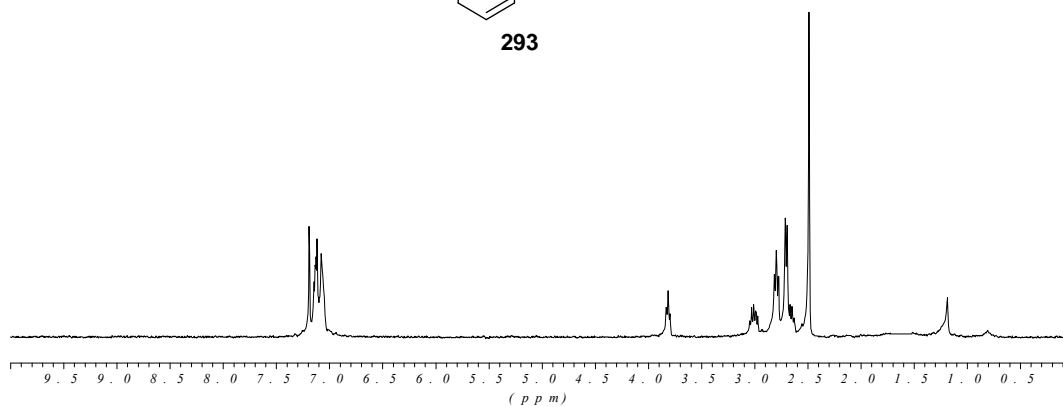
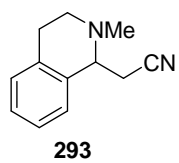
— 137.38;
 — 134.14;
 — 128.96;
 — 127.28;
 — 126.31;
 — 125.95;

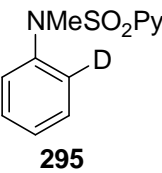
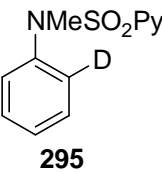
— 64.37;
 — 60.06;

— 46.346;
 — 42.294;
 — 40.953;

— 30.662;
 — 25.138;
 — 19.131;
 — 13.703;

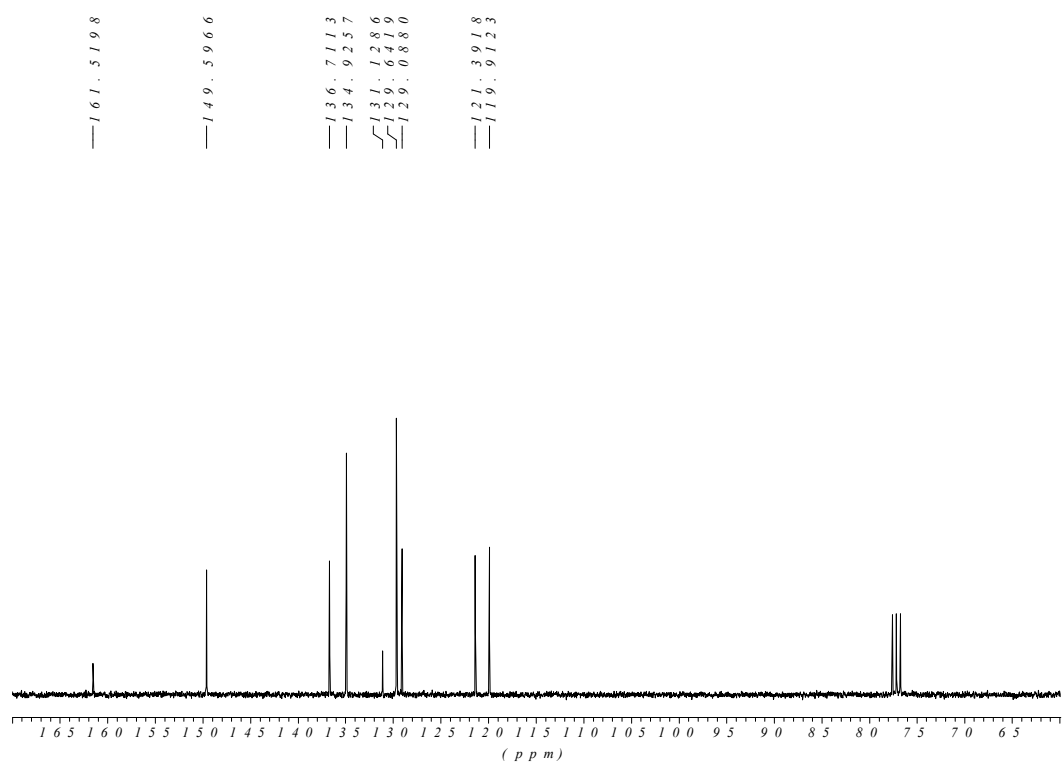
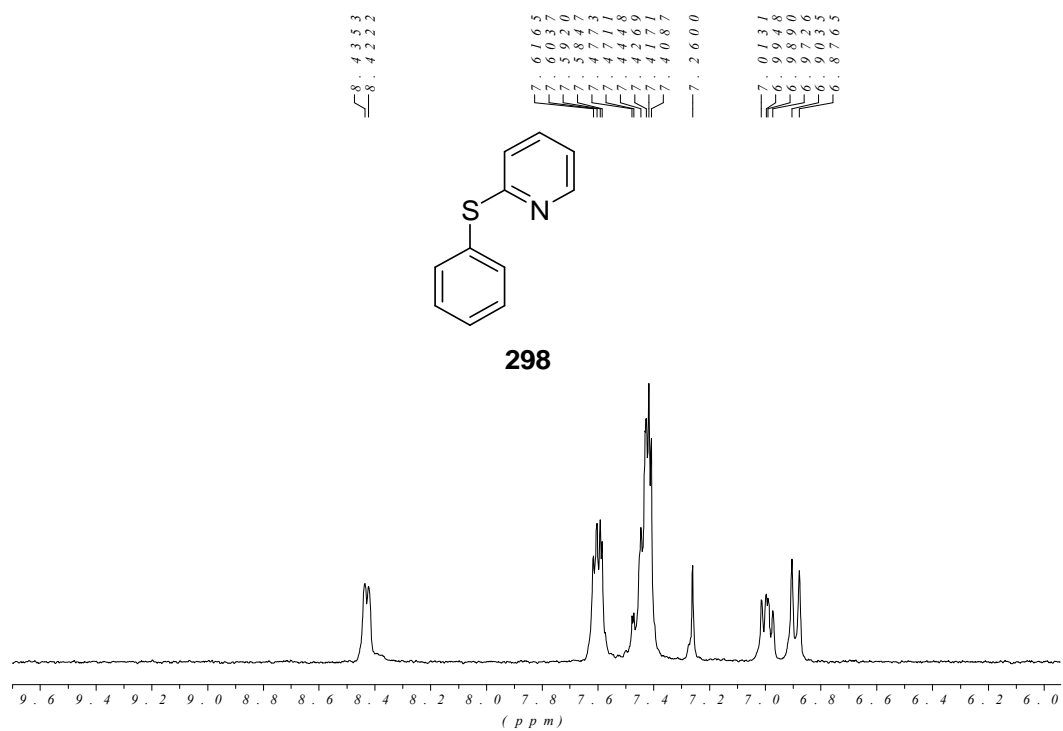


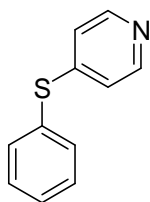




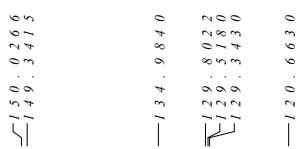
ANEXO III-C:

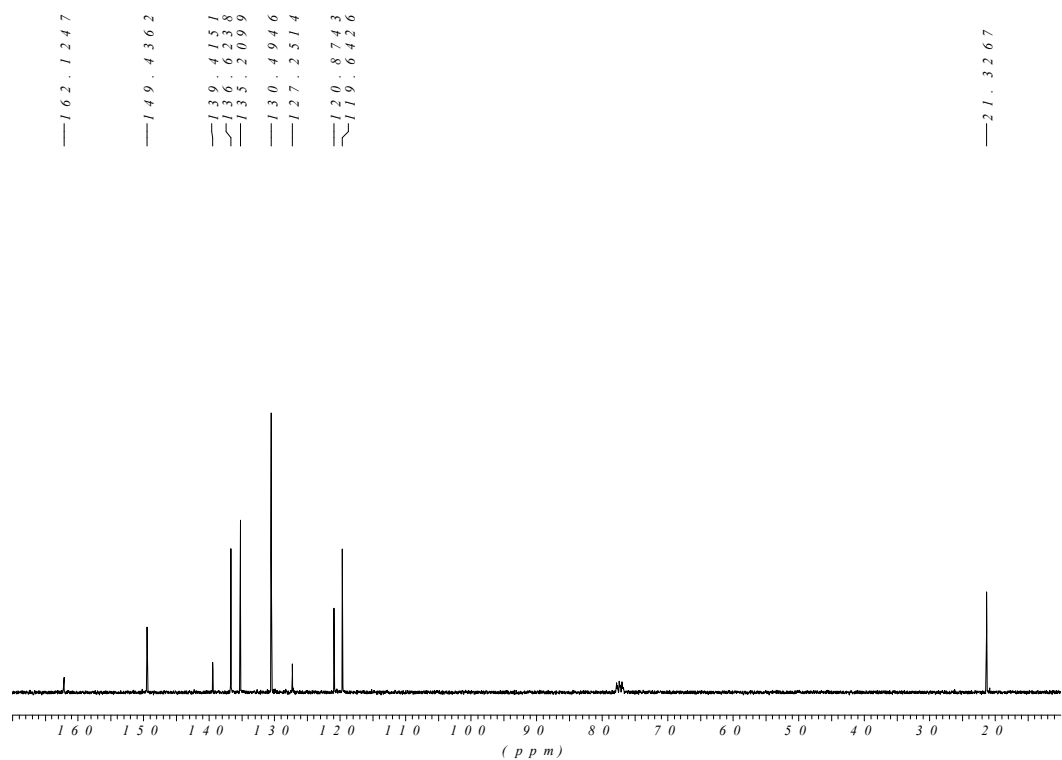
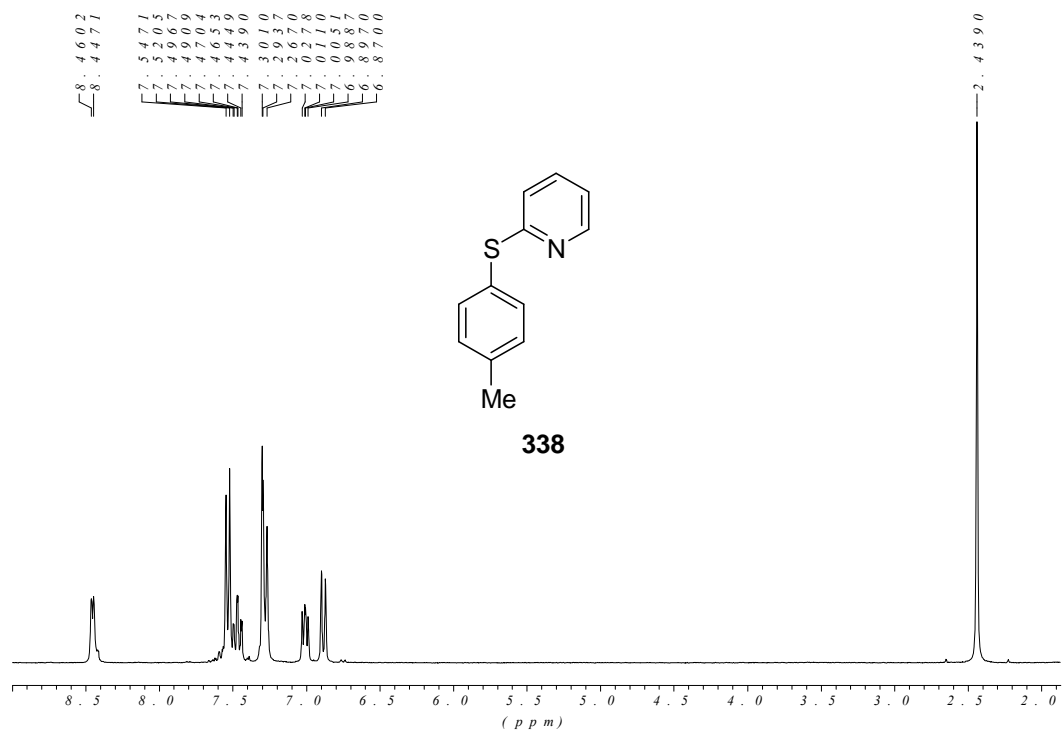
***ESPECTROS DE RESONANCIA DEL CAPÍTULO 4:
“ALQUENILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ARENOS”***

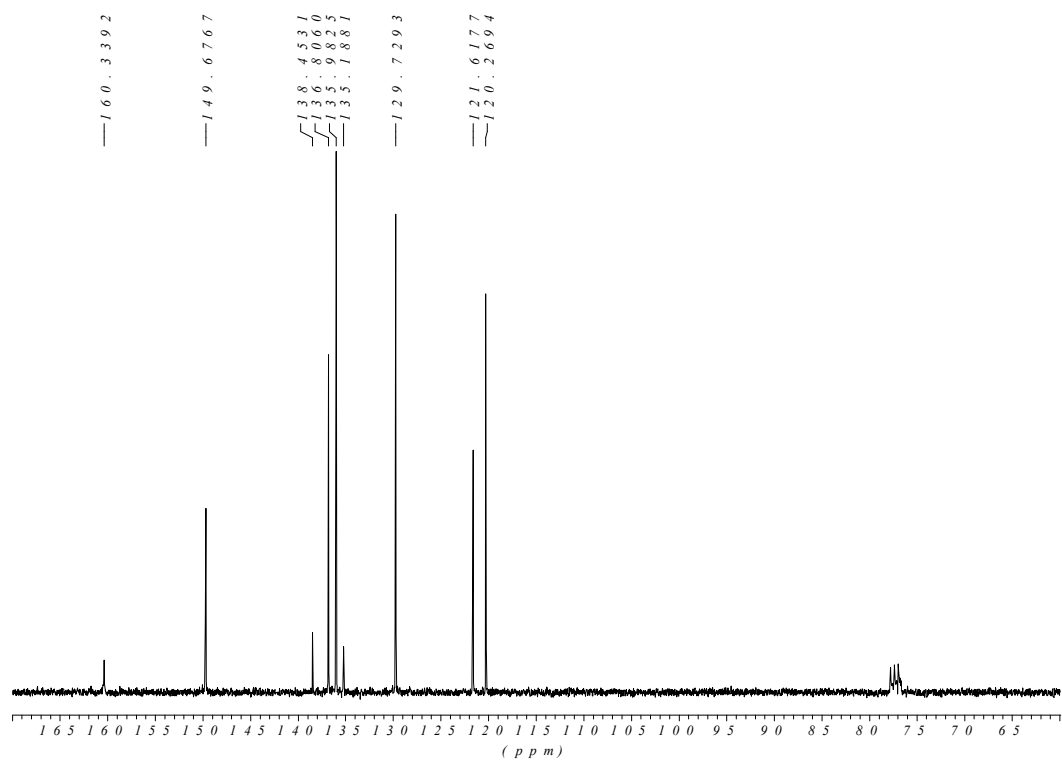
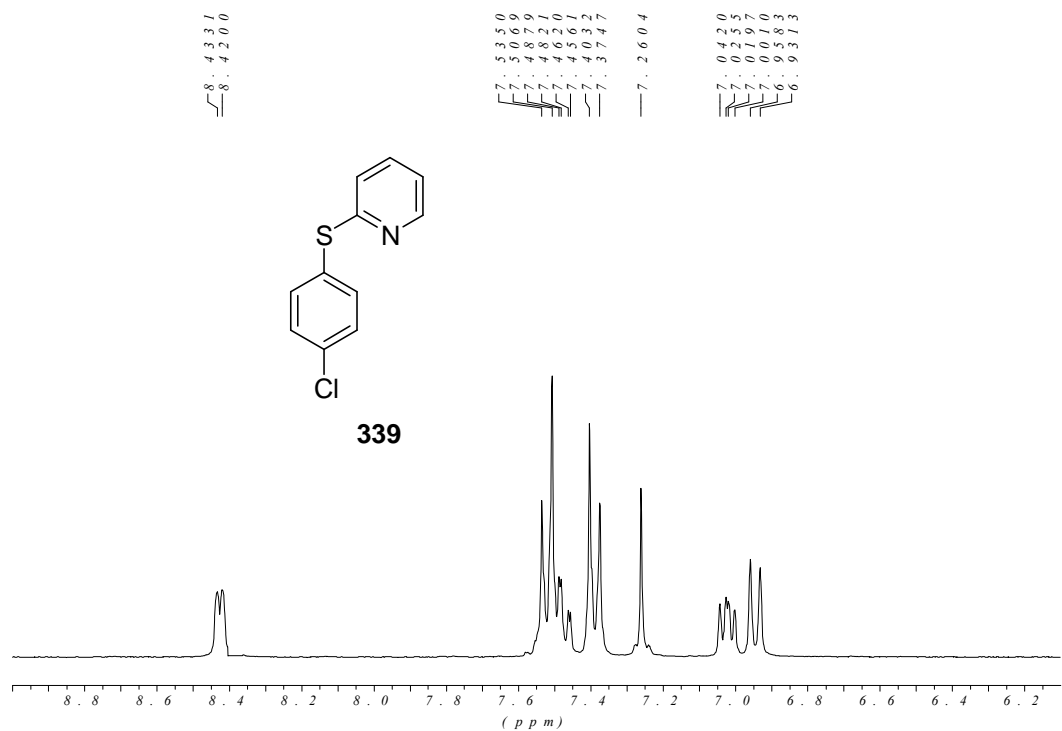


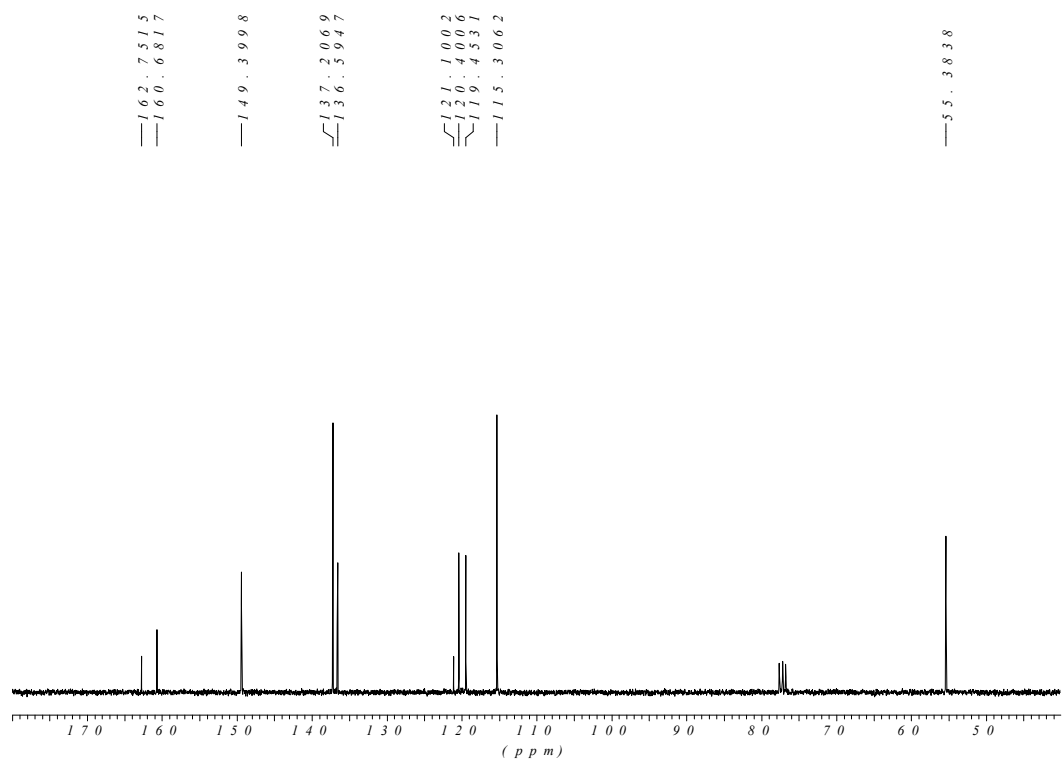
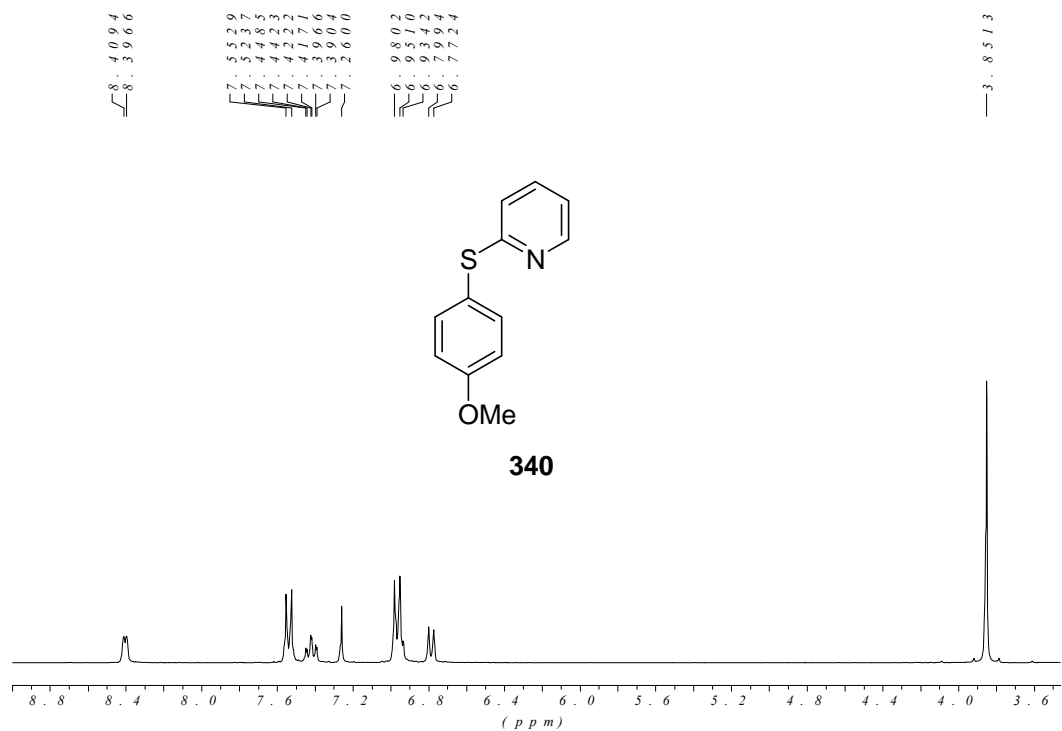


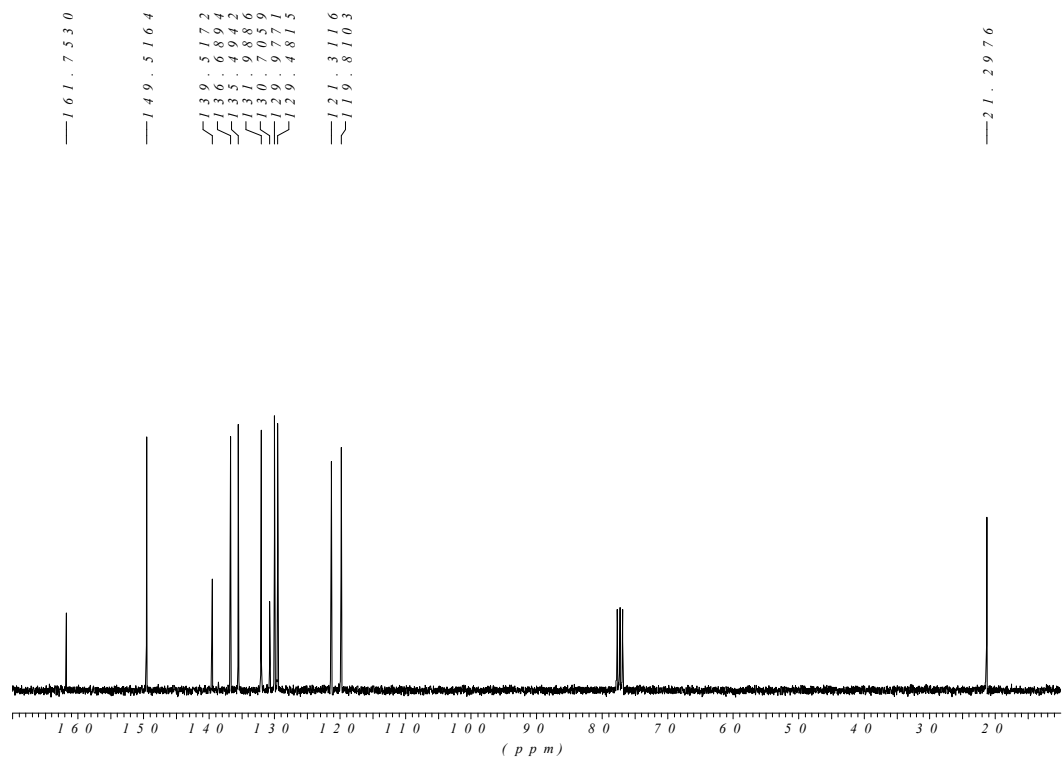
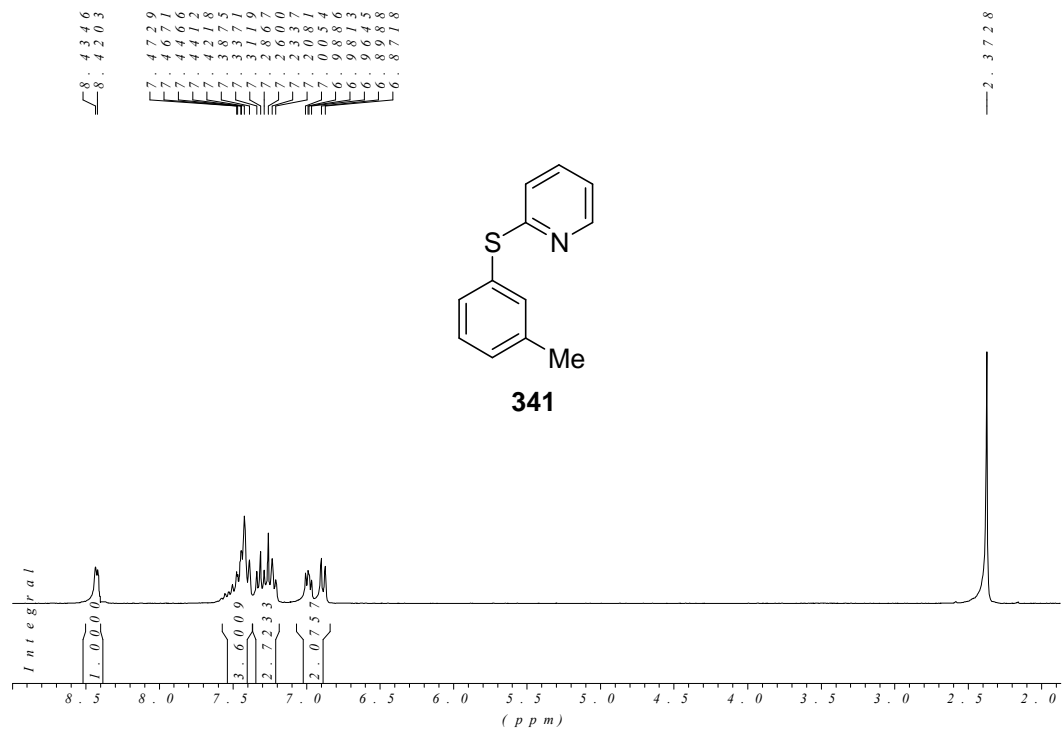
313

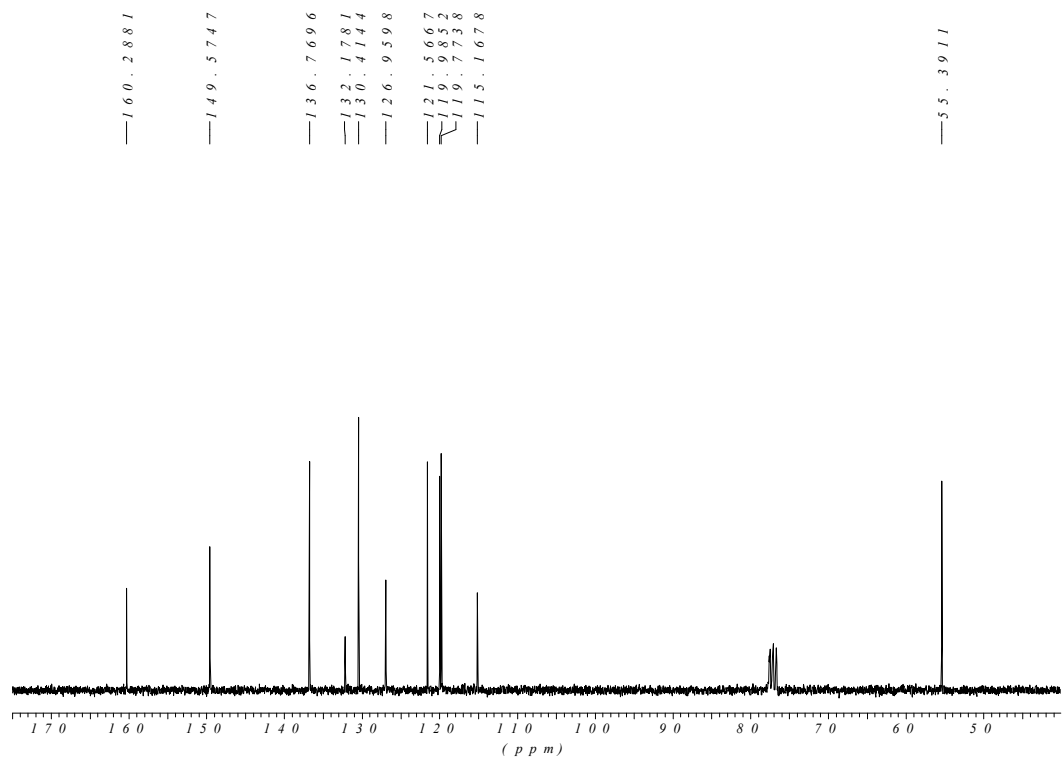
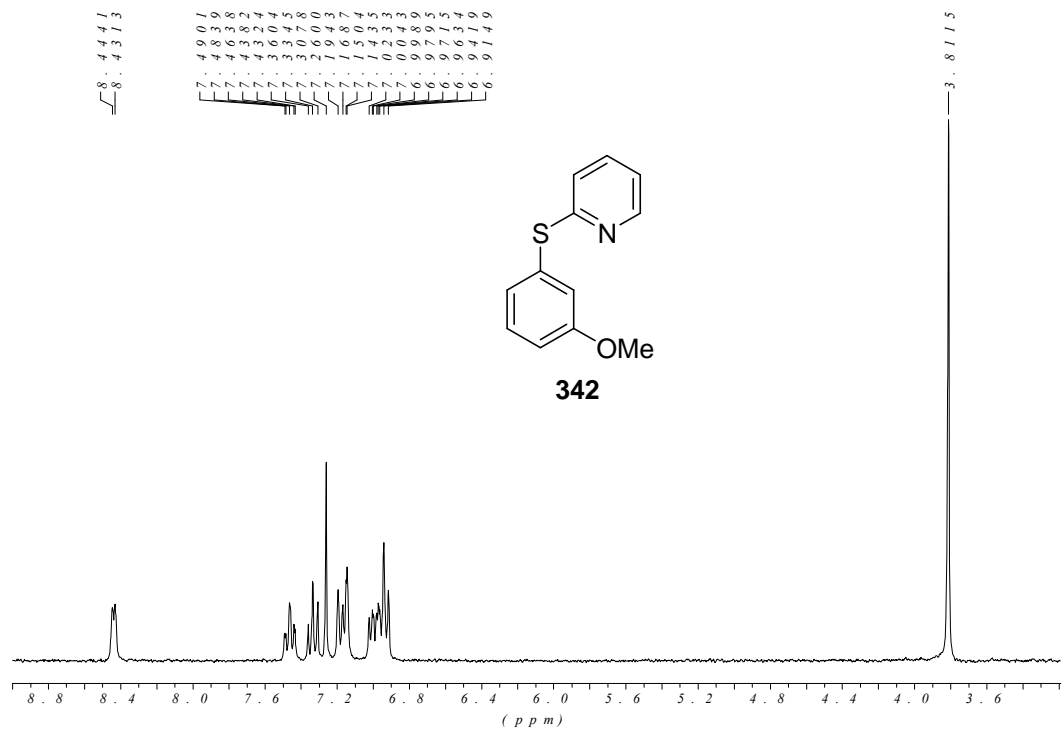


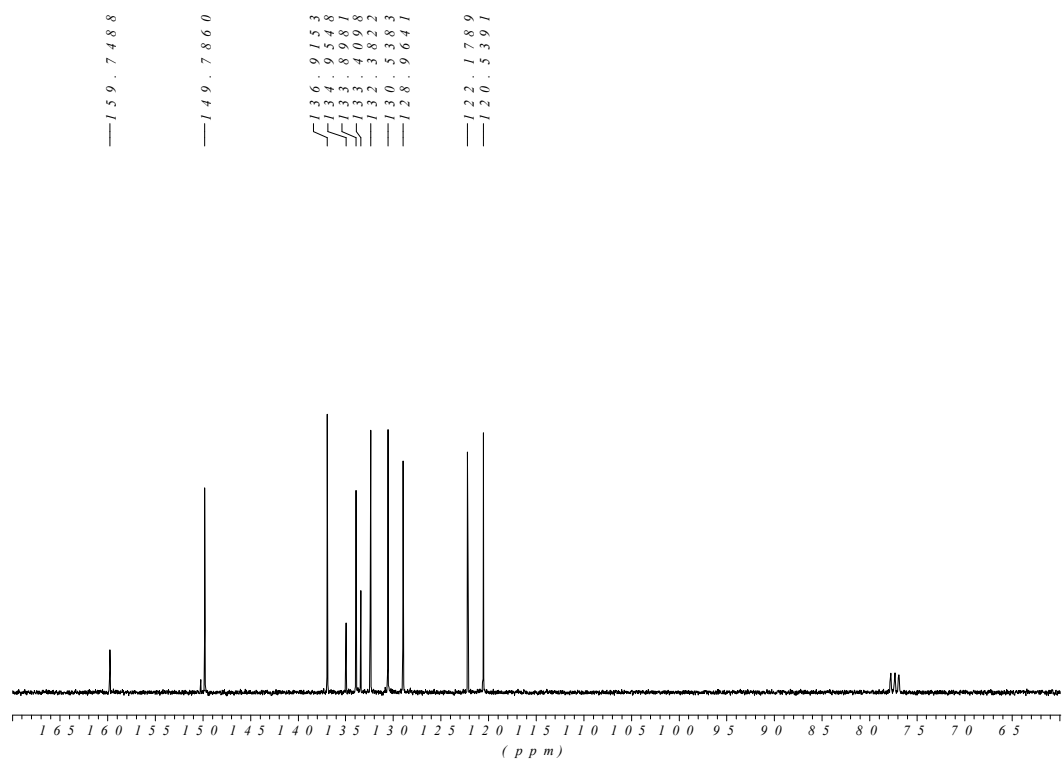
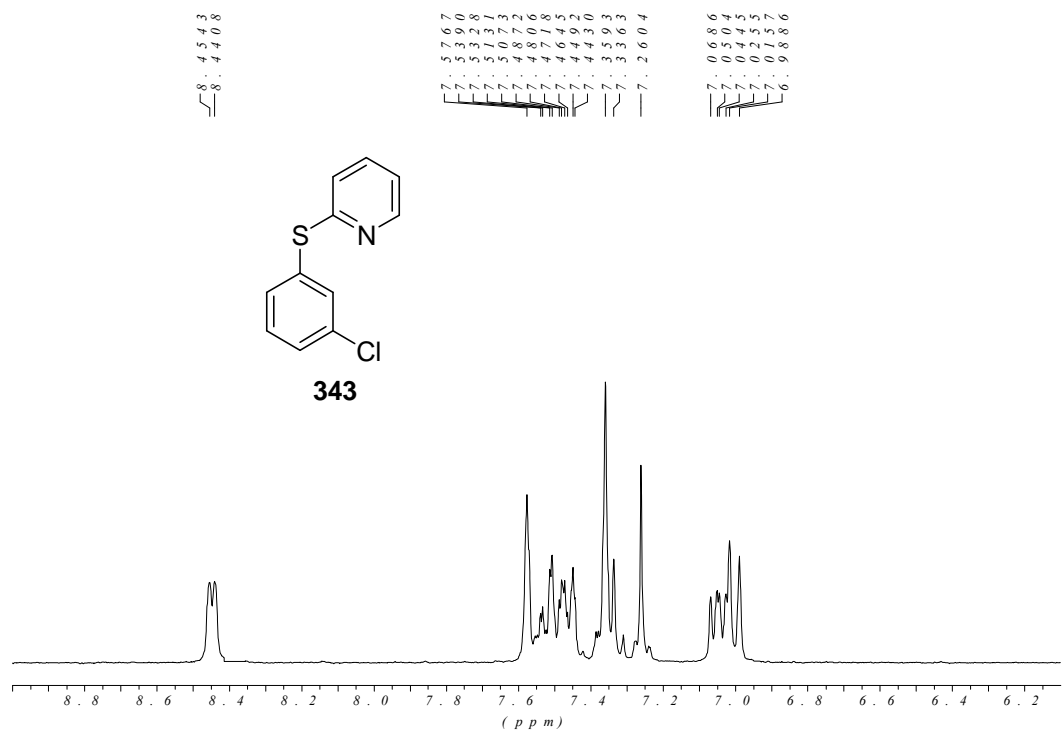


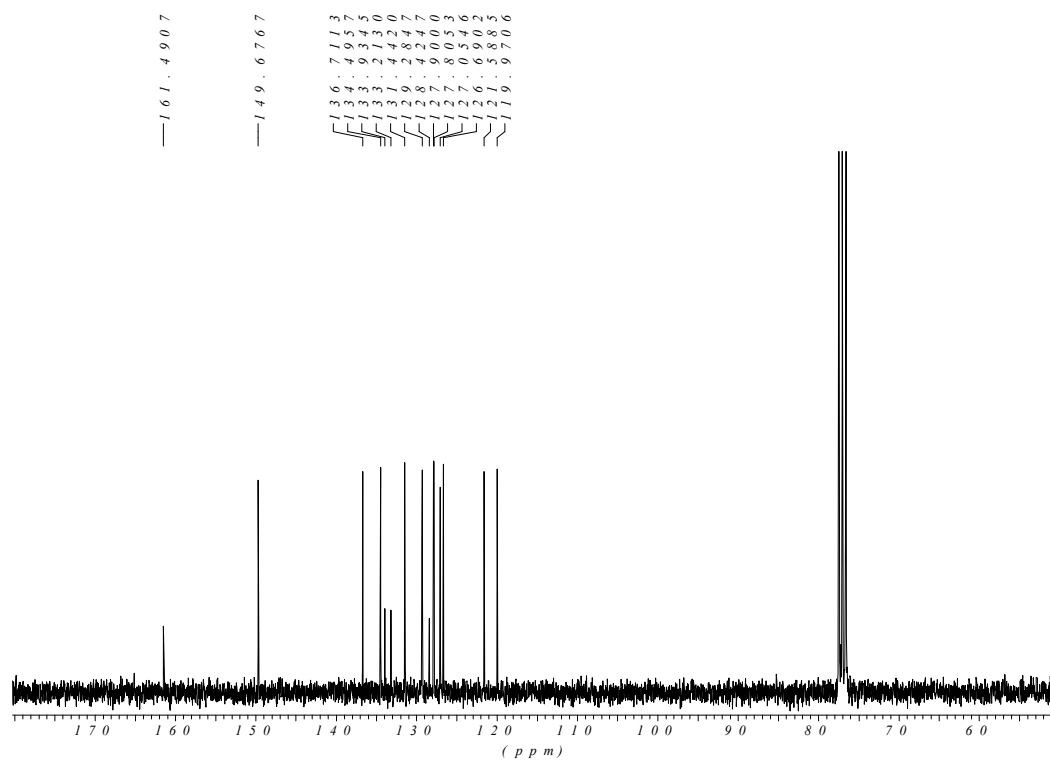
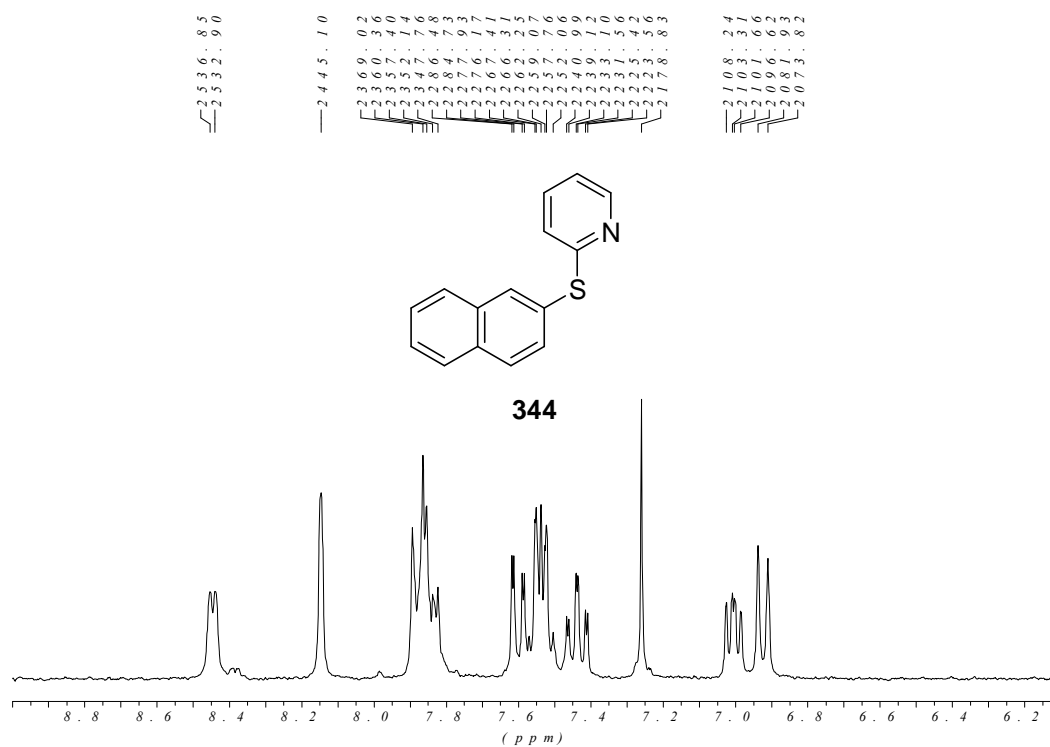


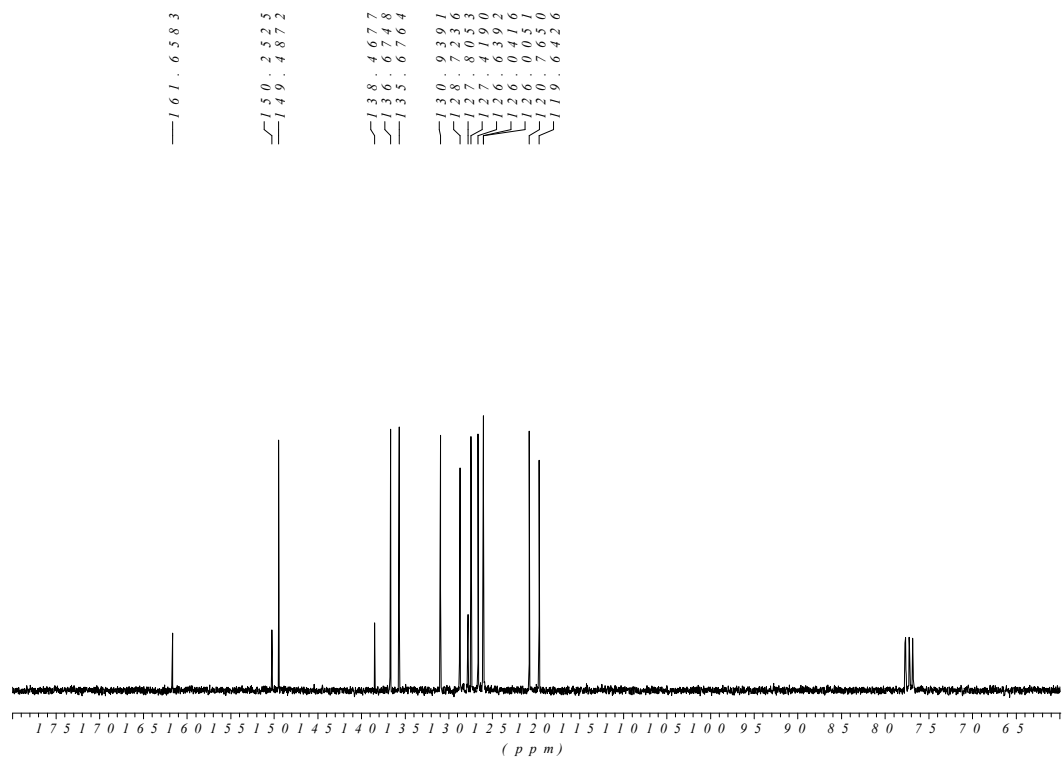
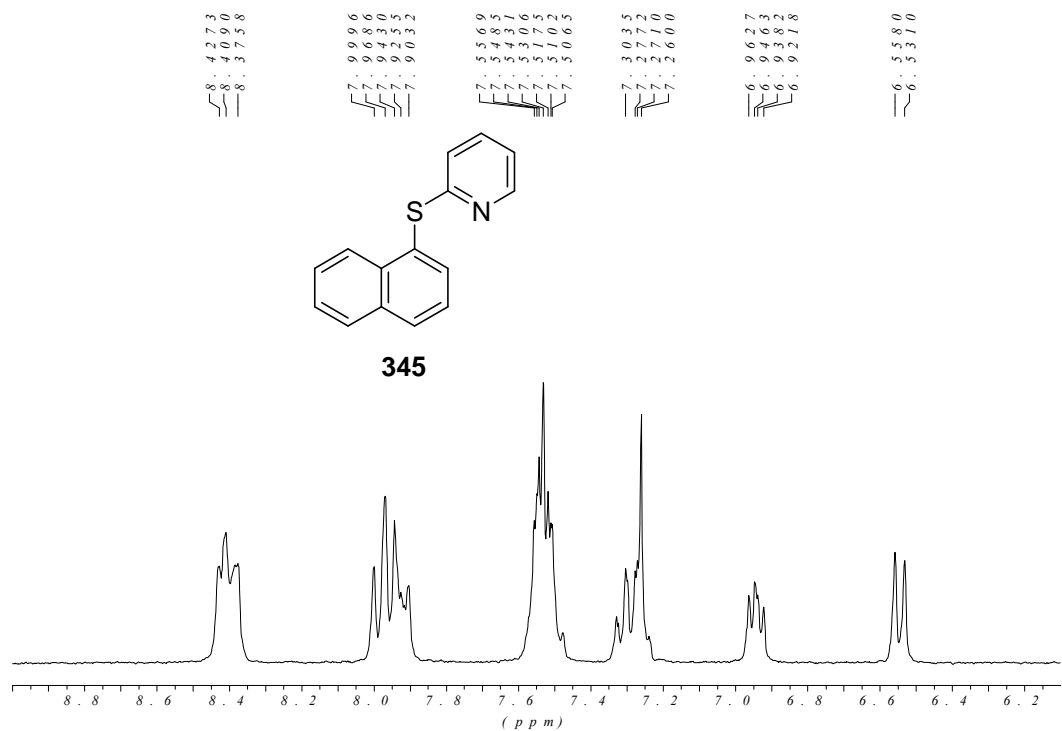


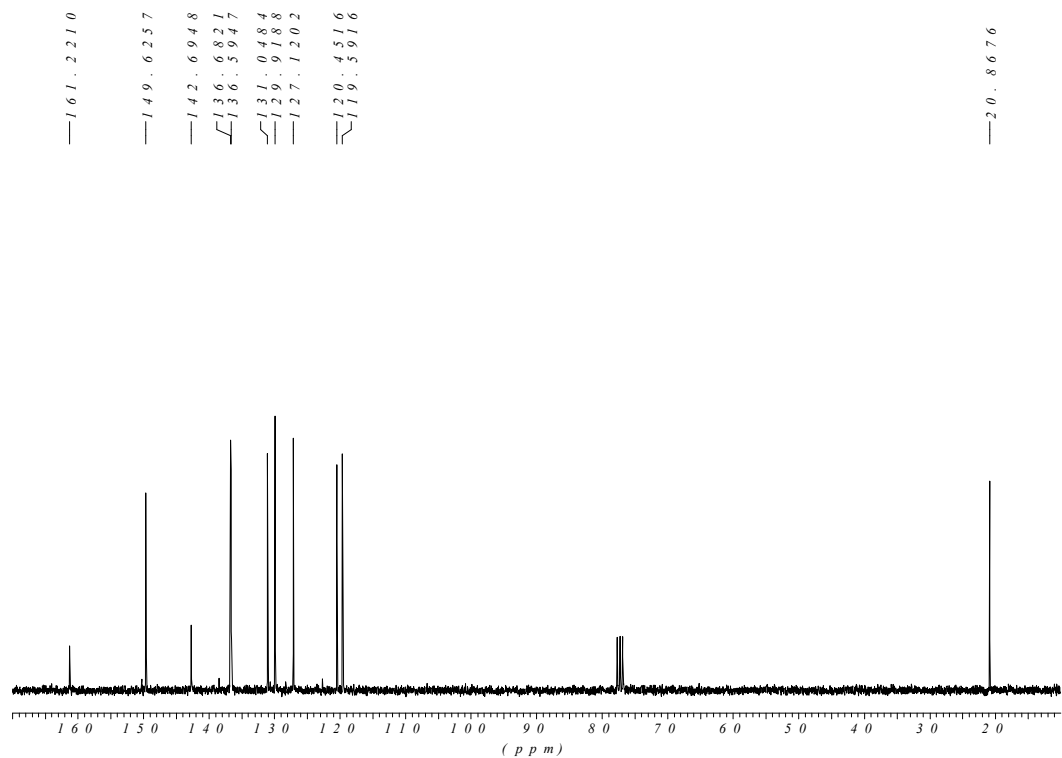
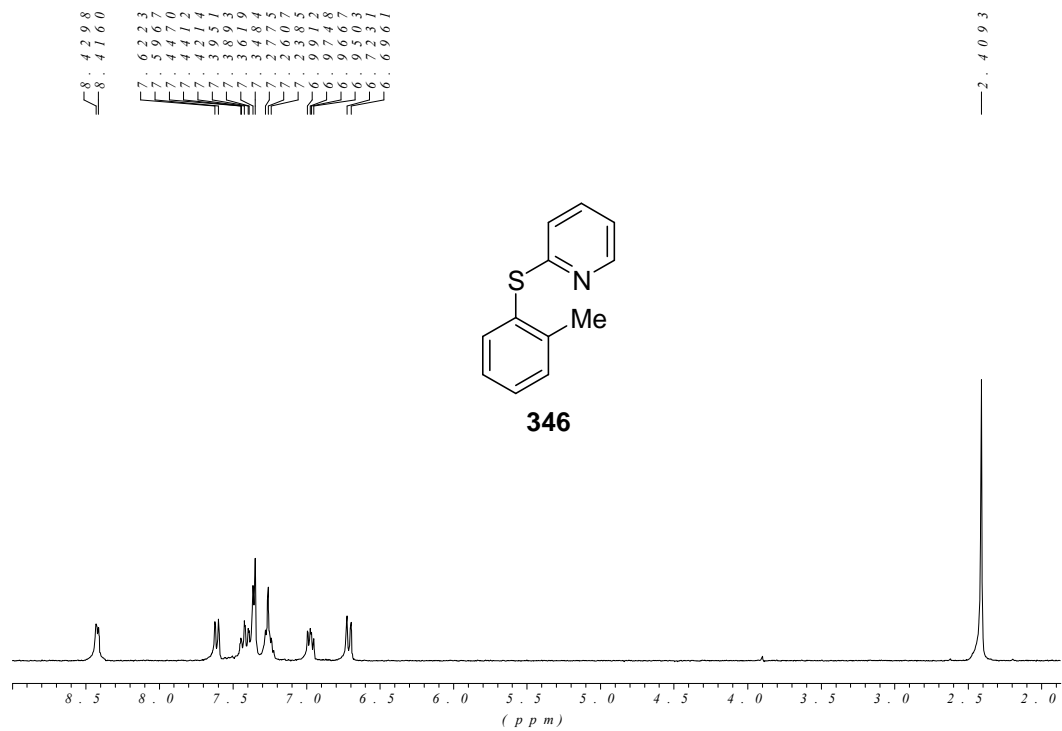


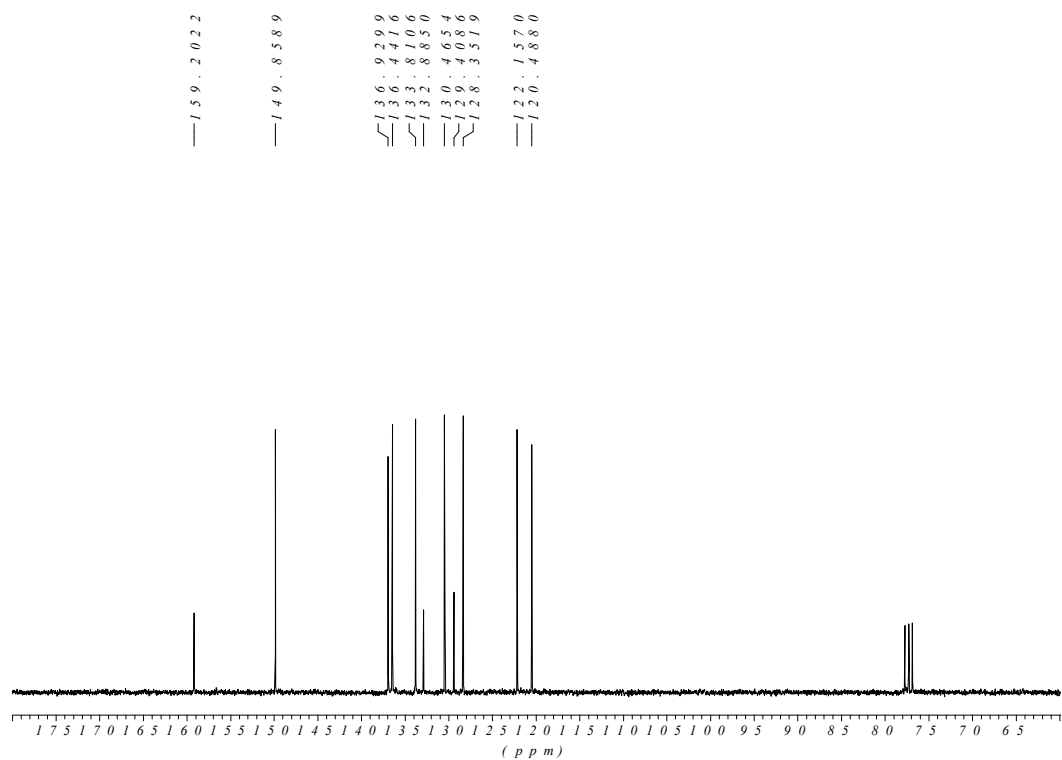
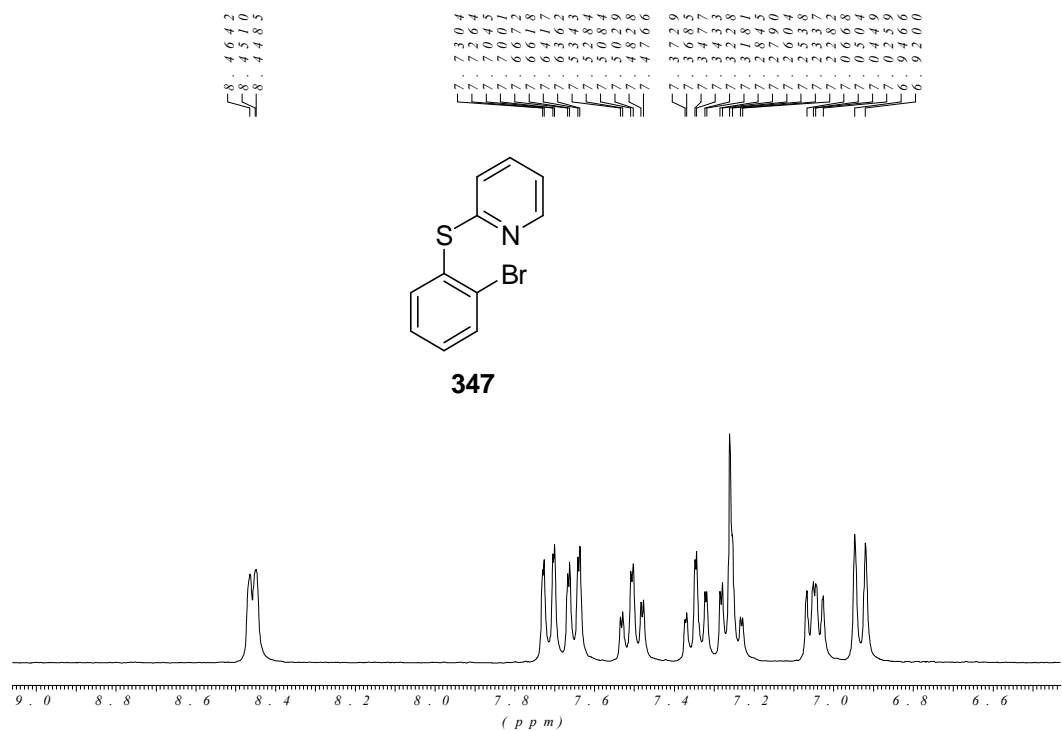


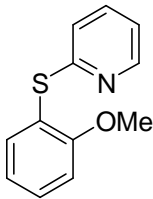




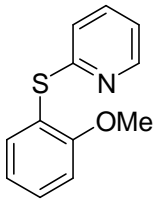


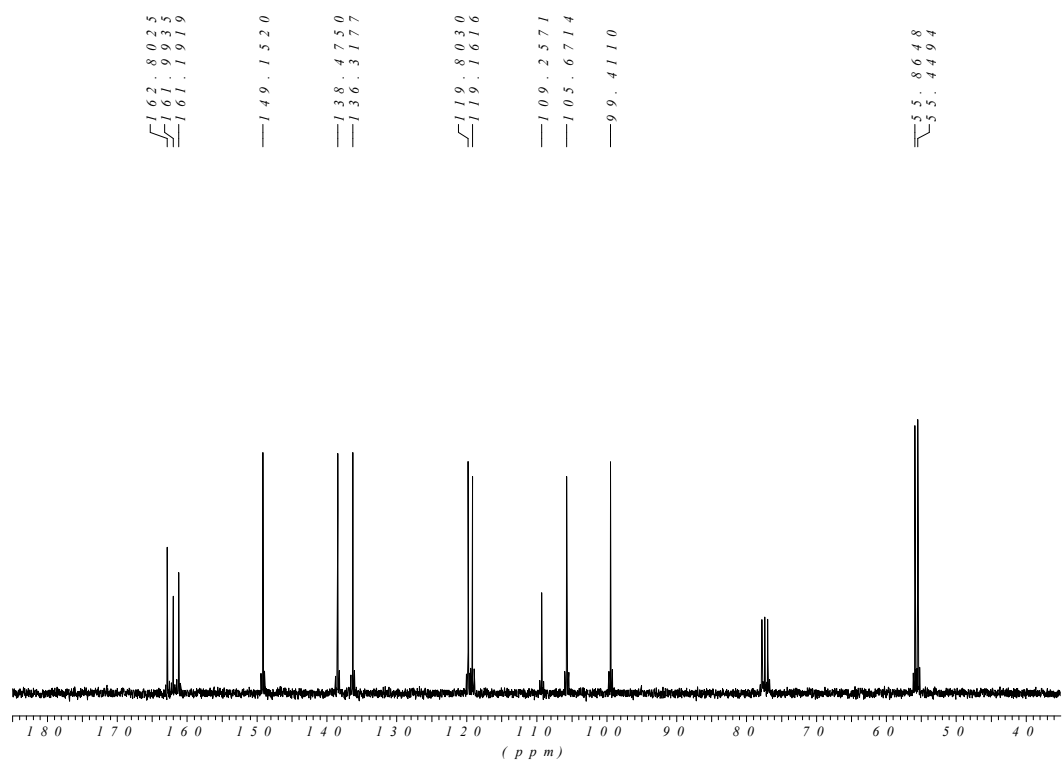
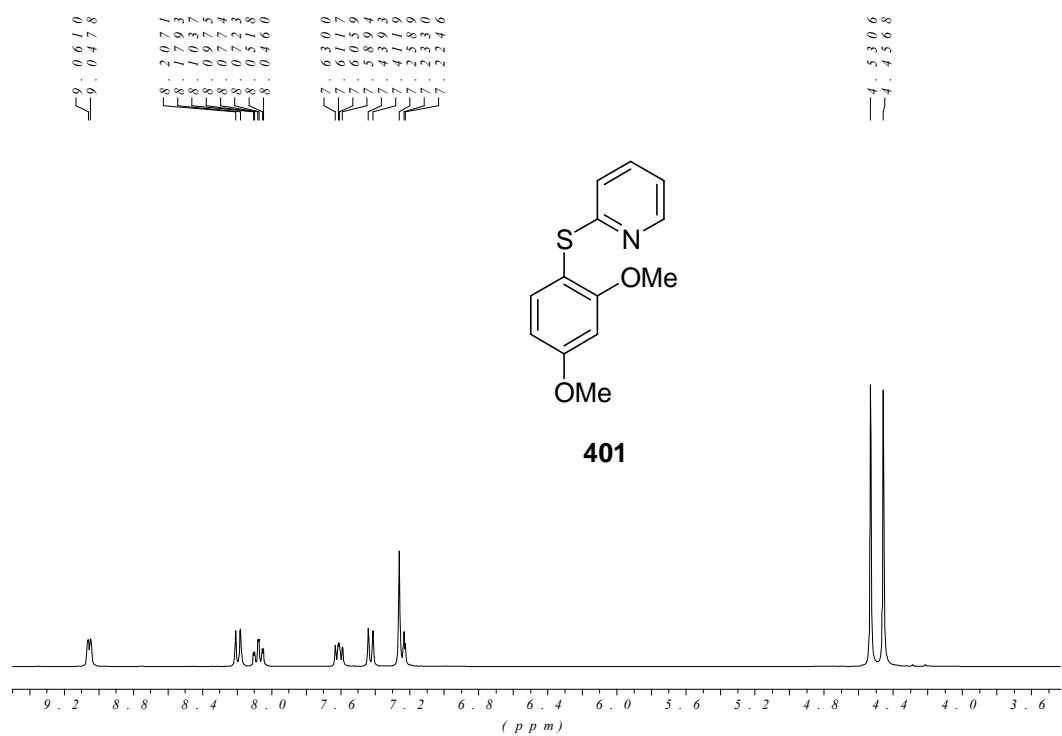


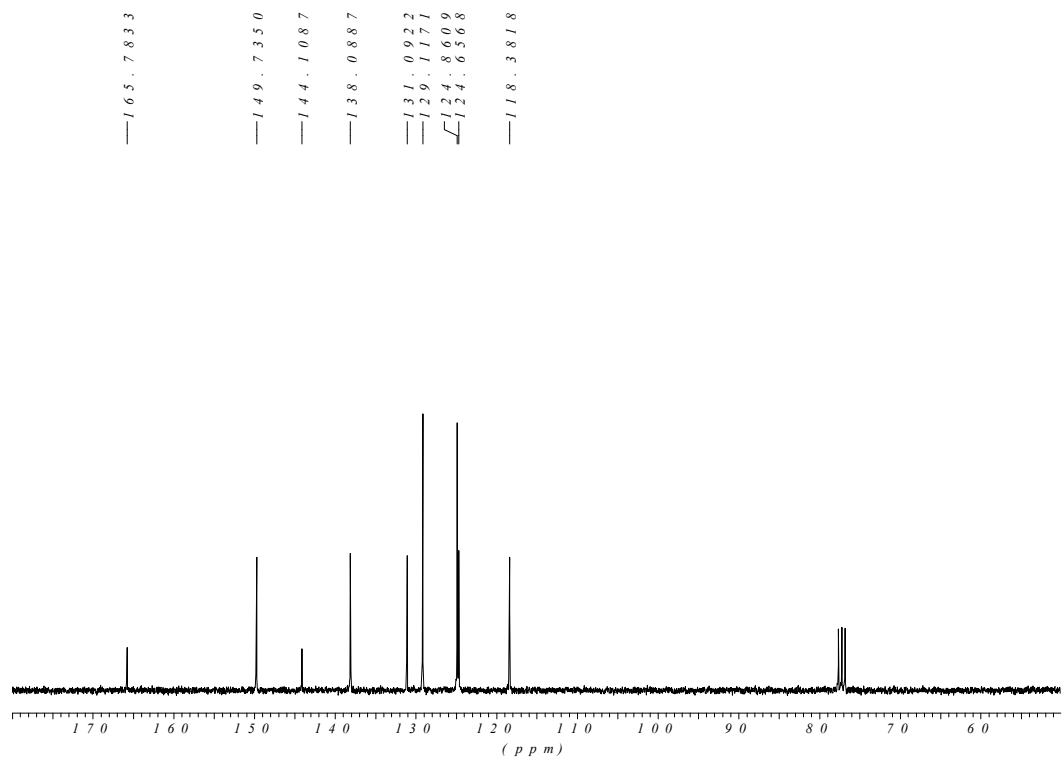
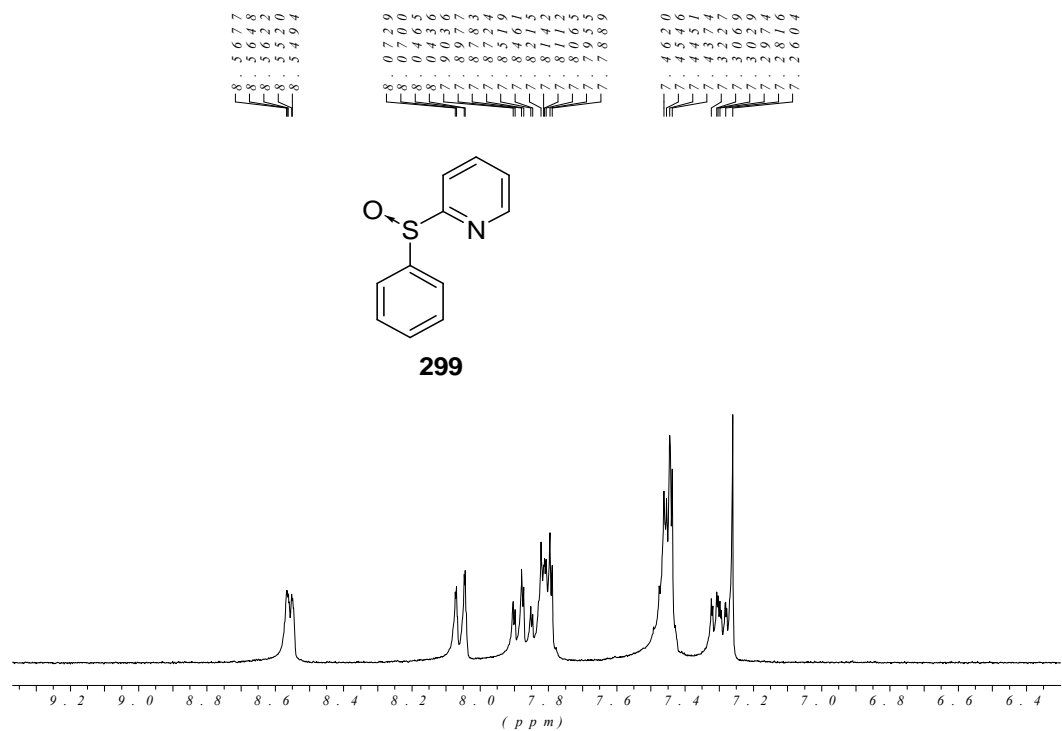


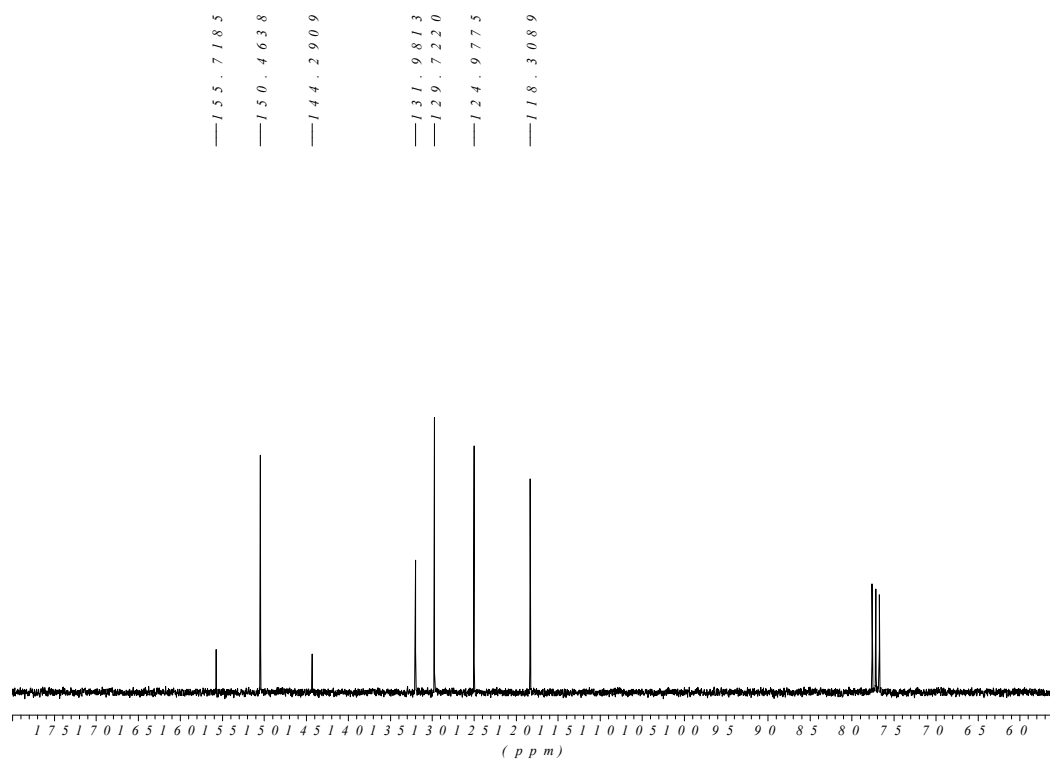
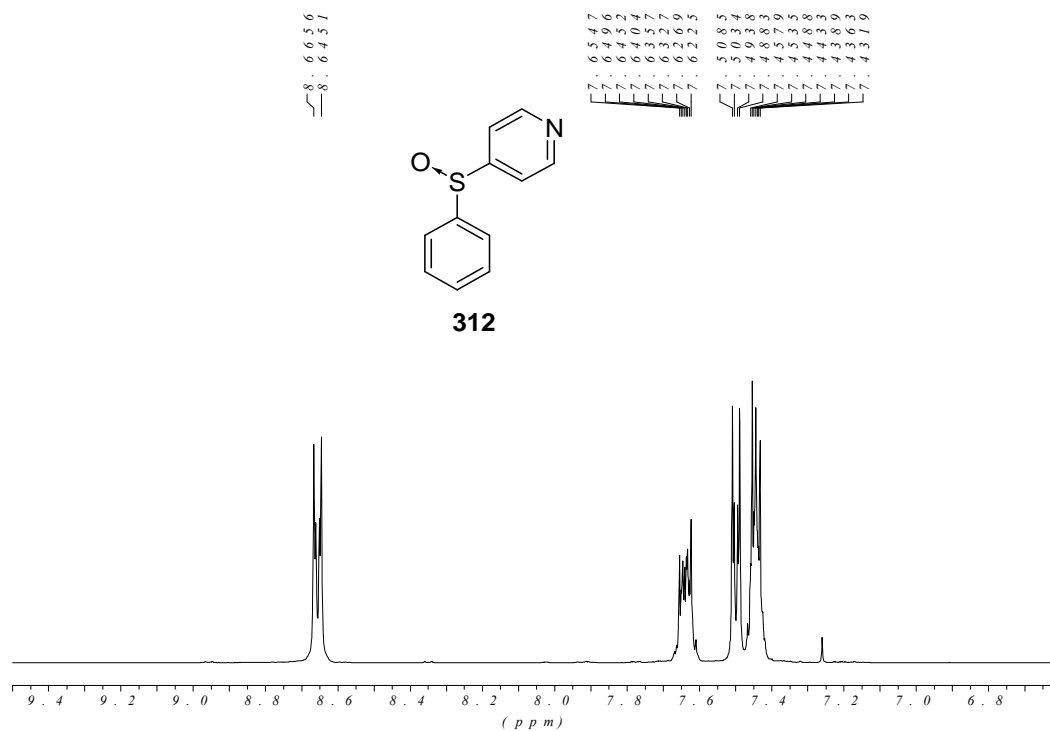


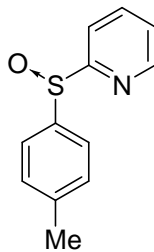
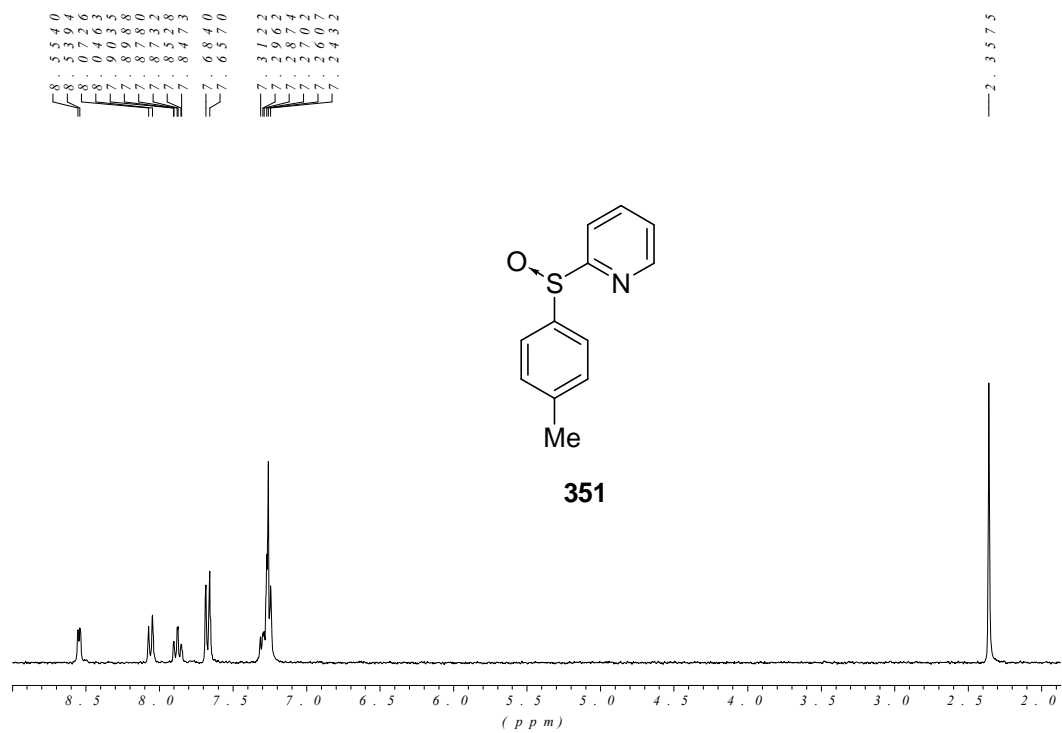
348



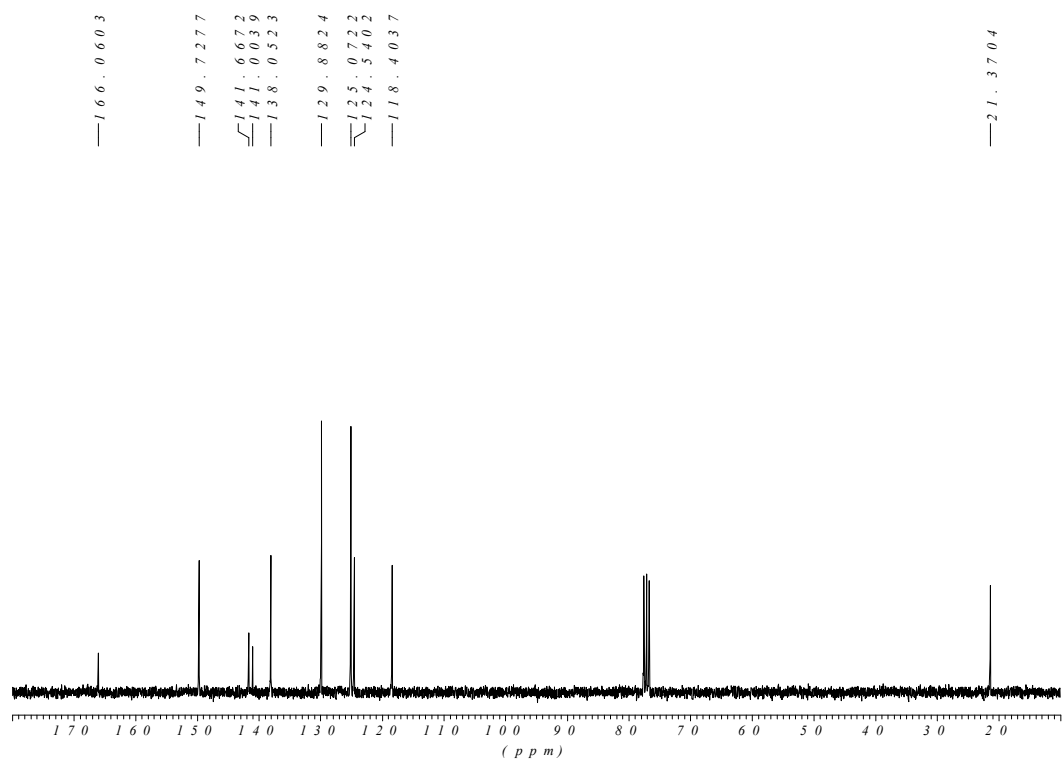


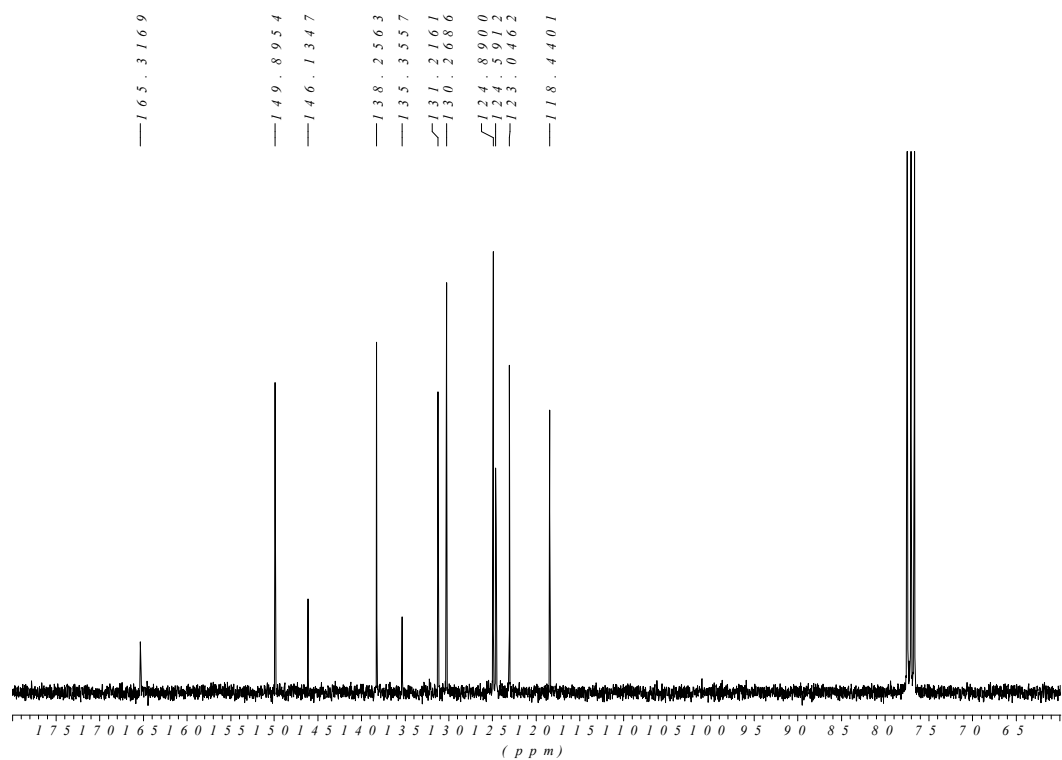
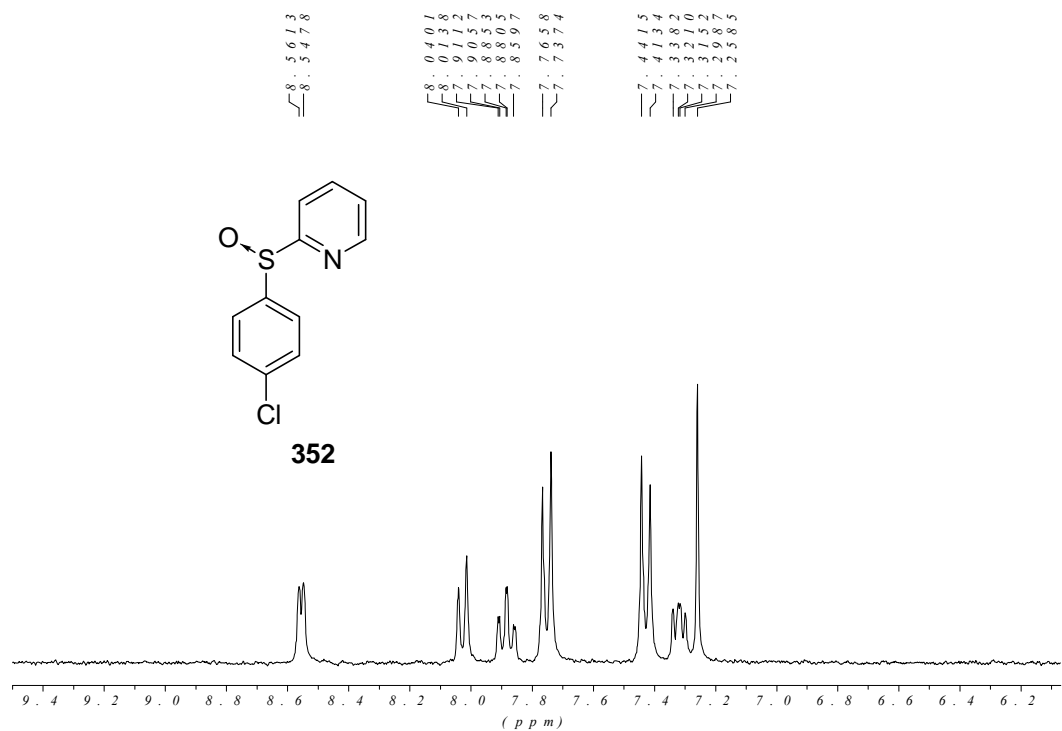


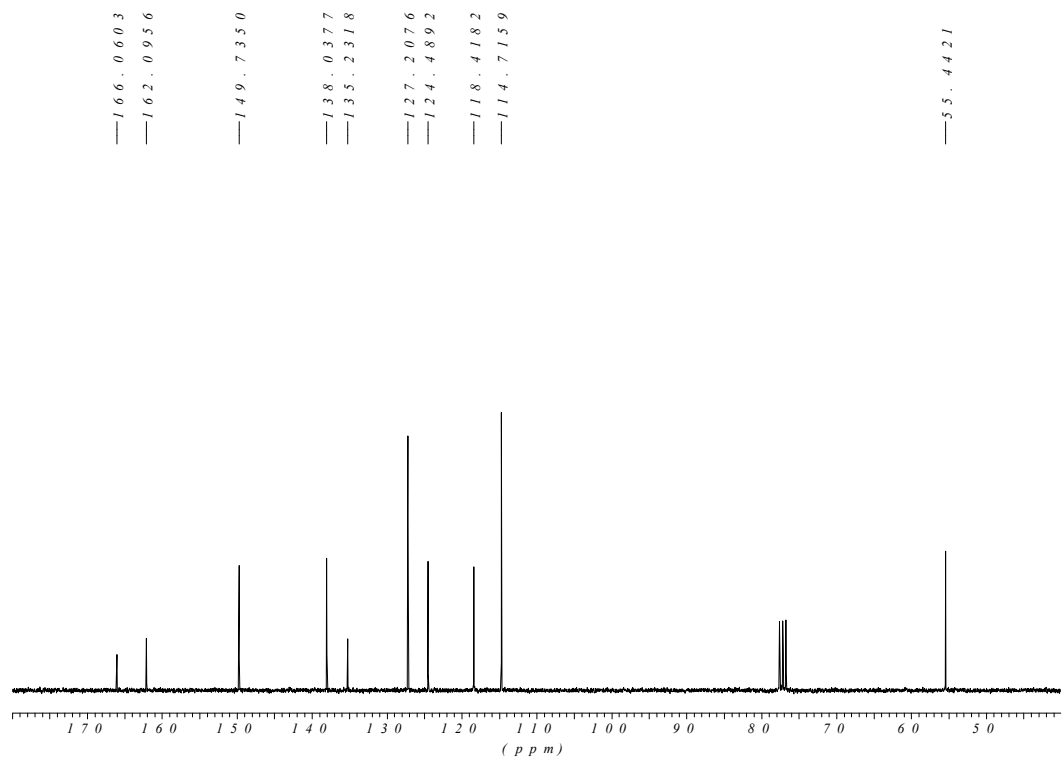
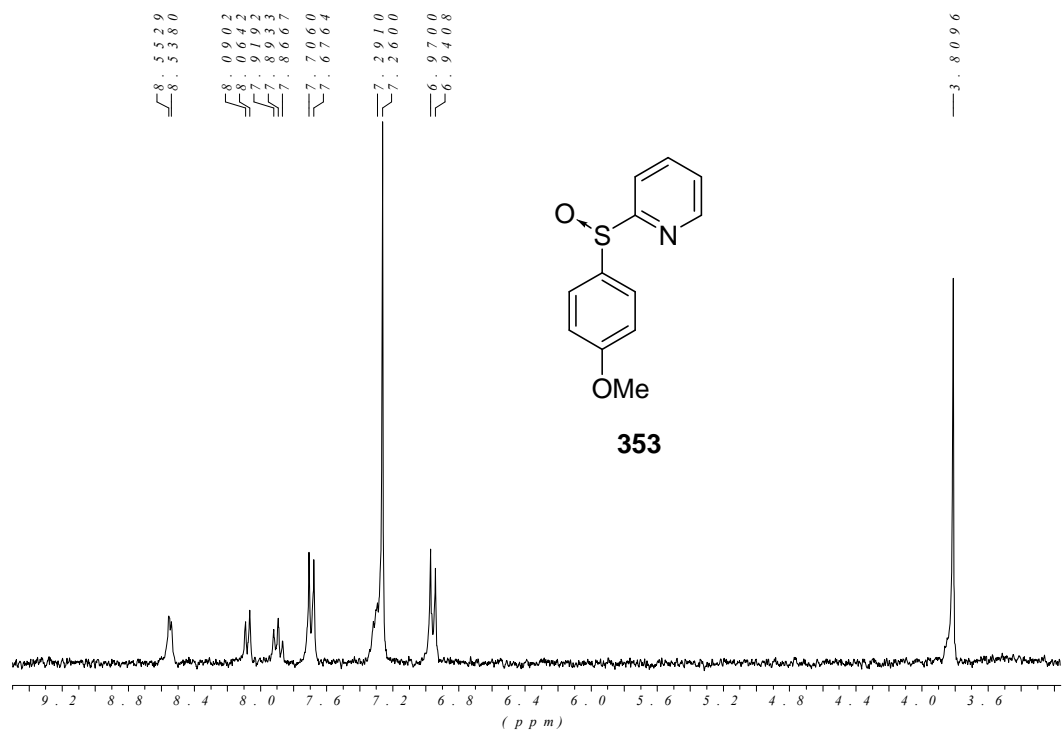


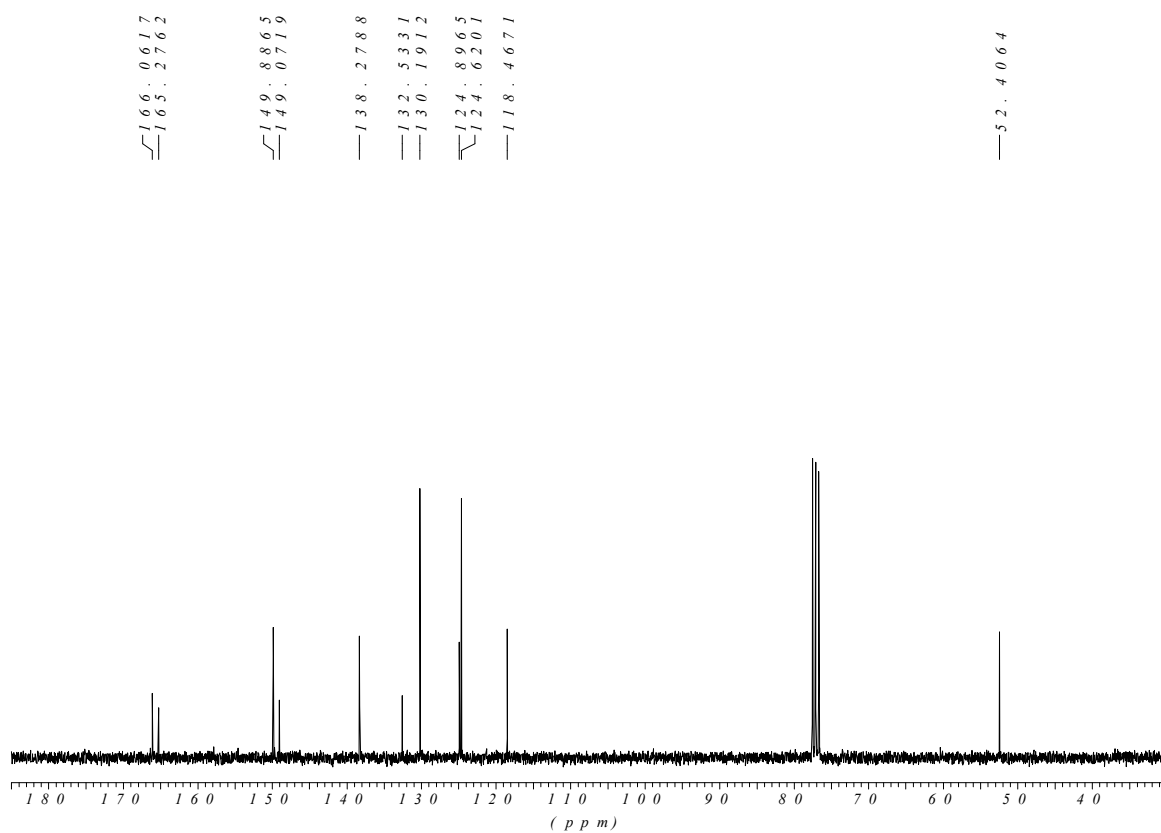
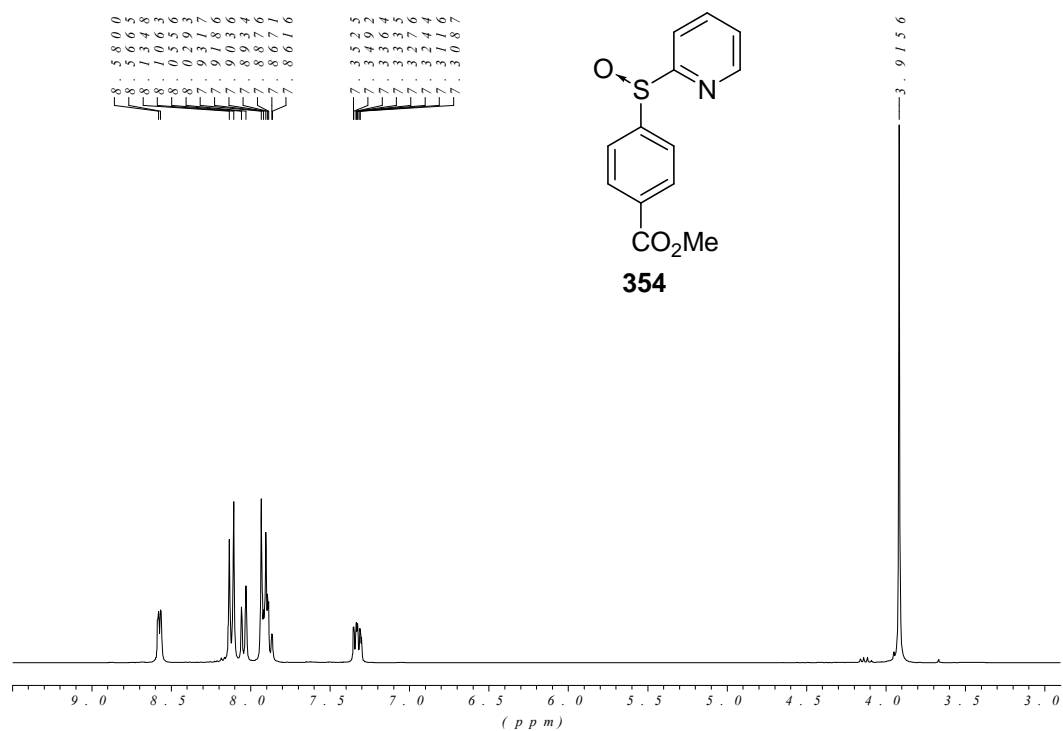


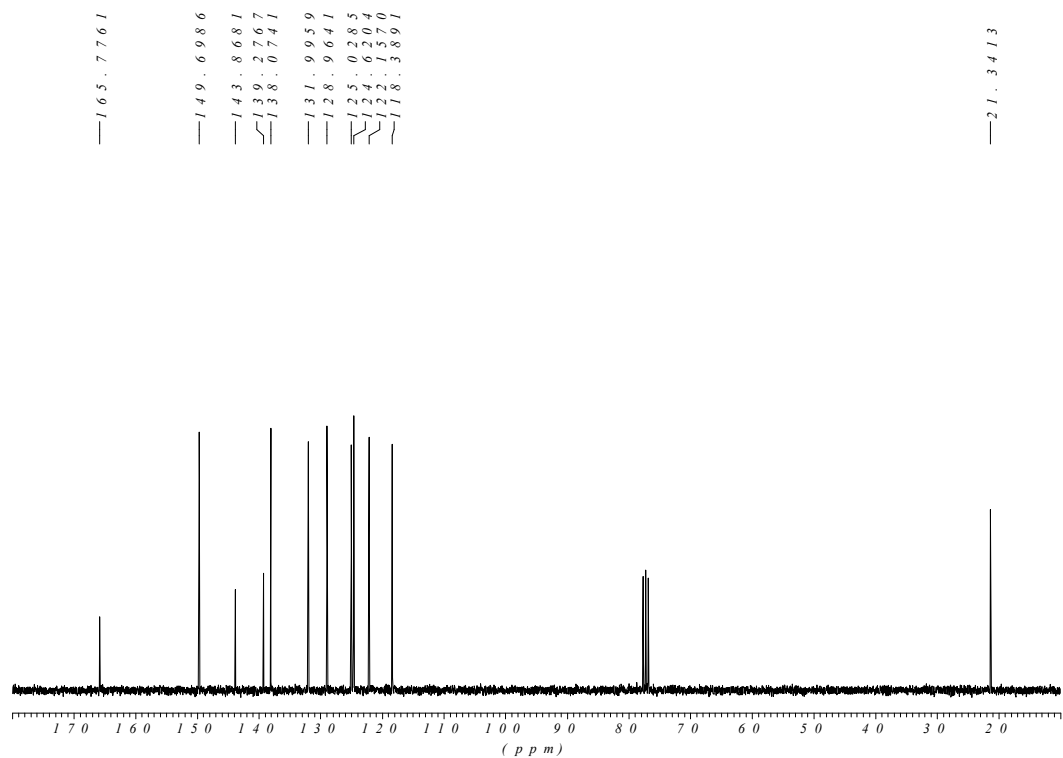
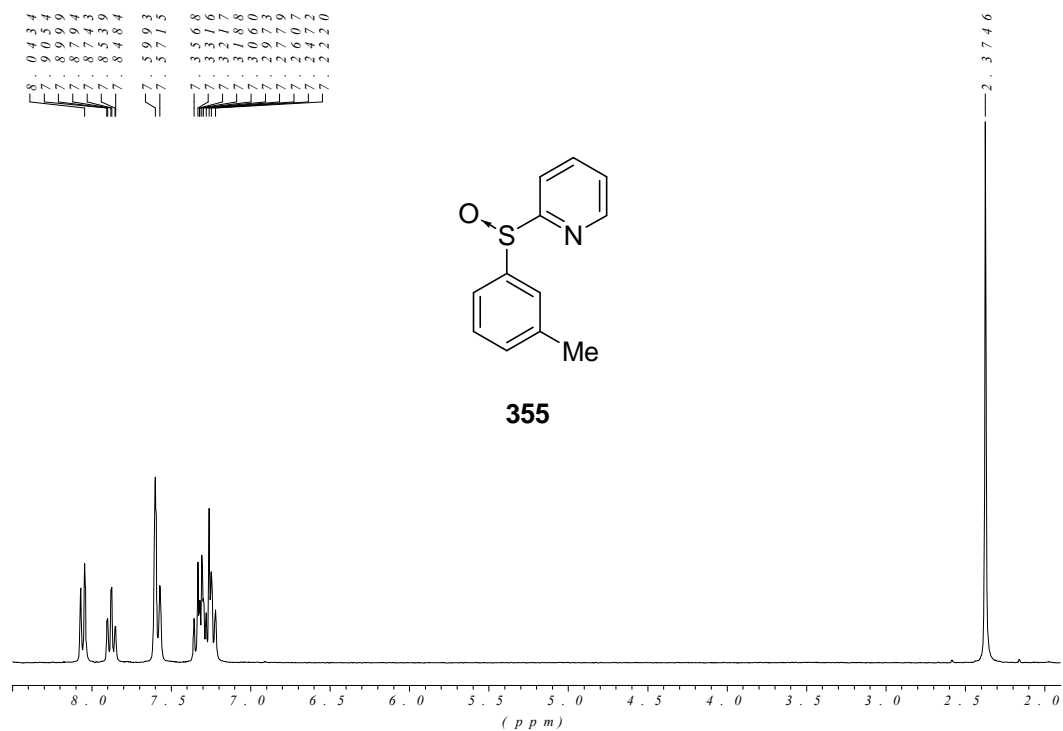
351

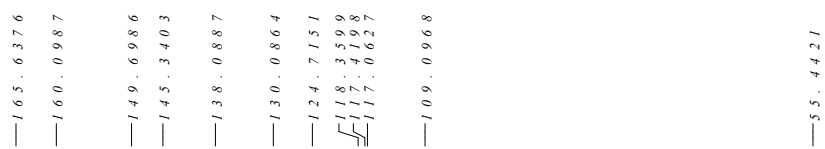


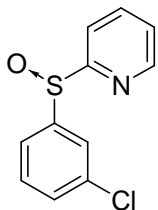
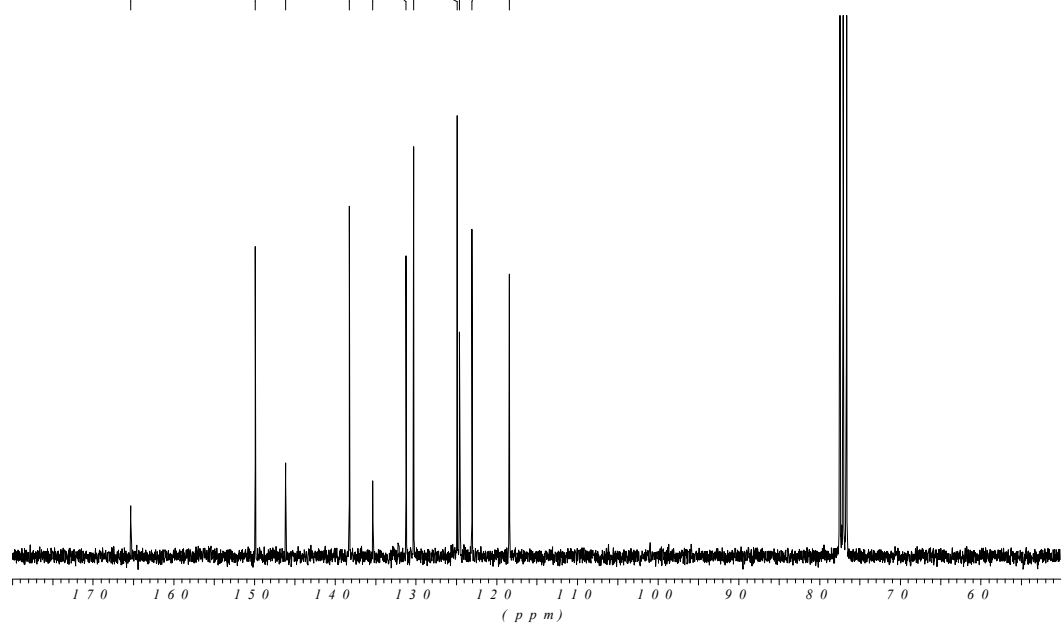


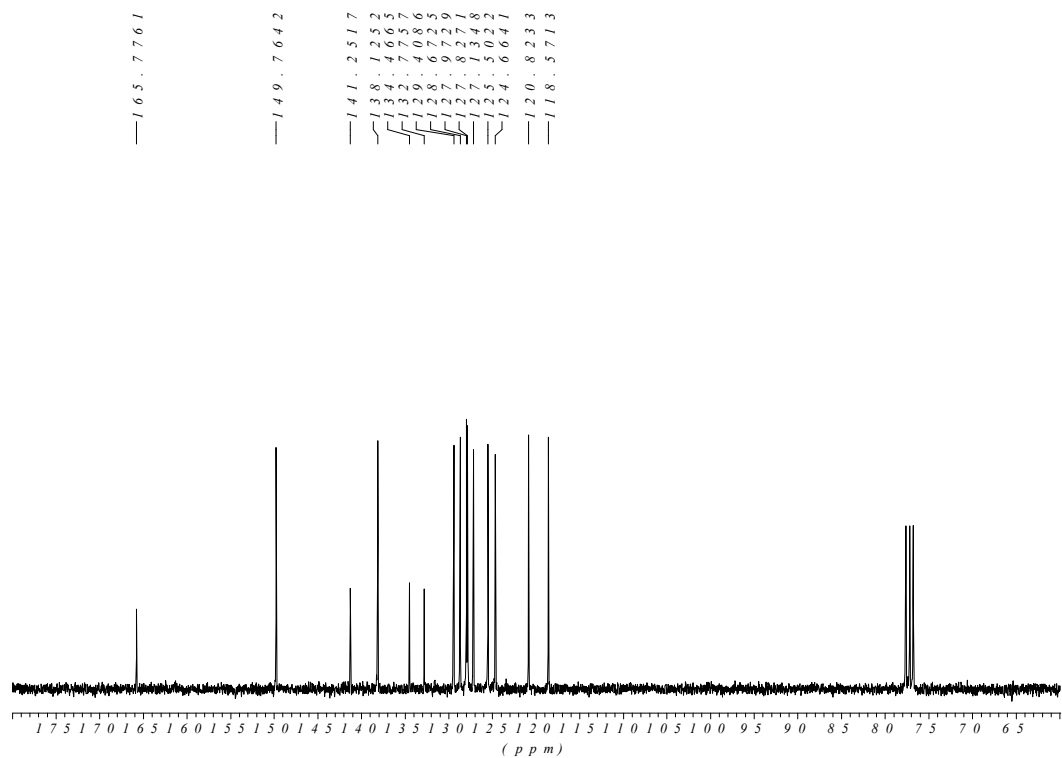
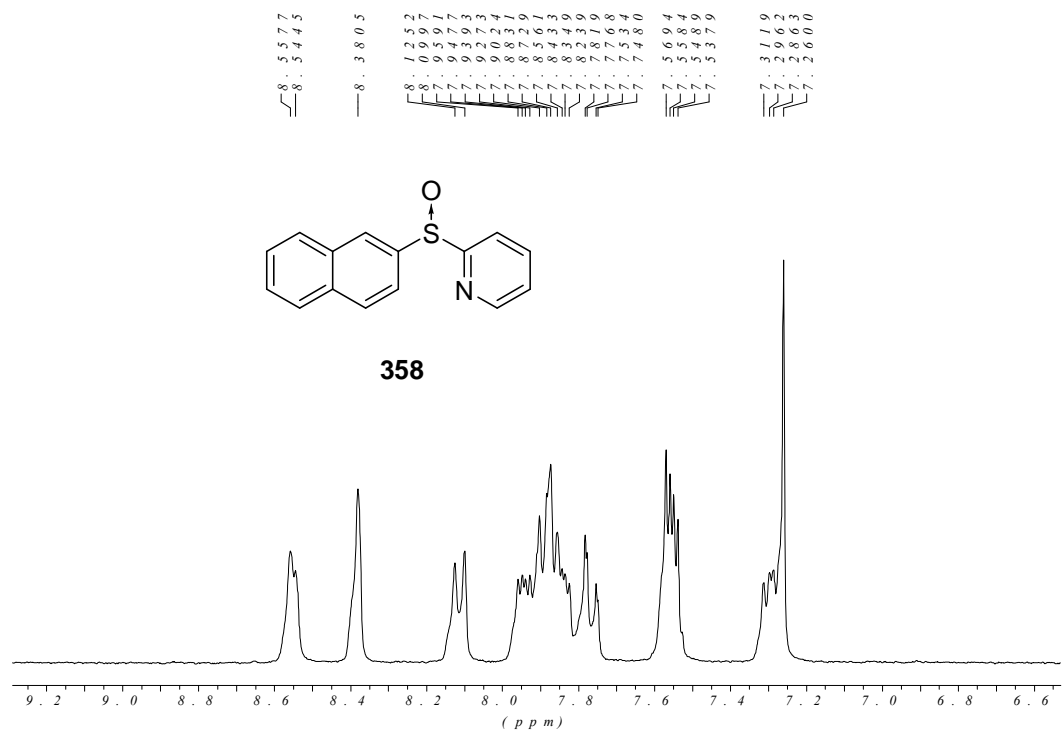


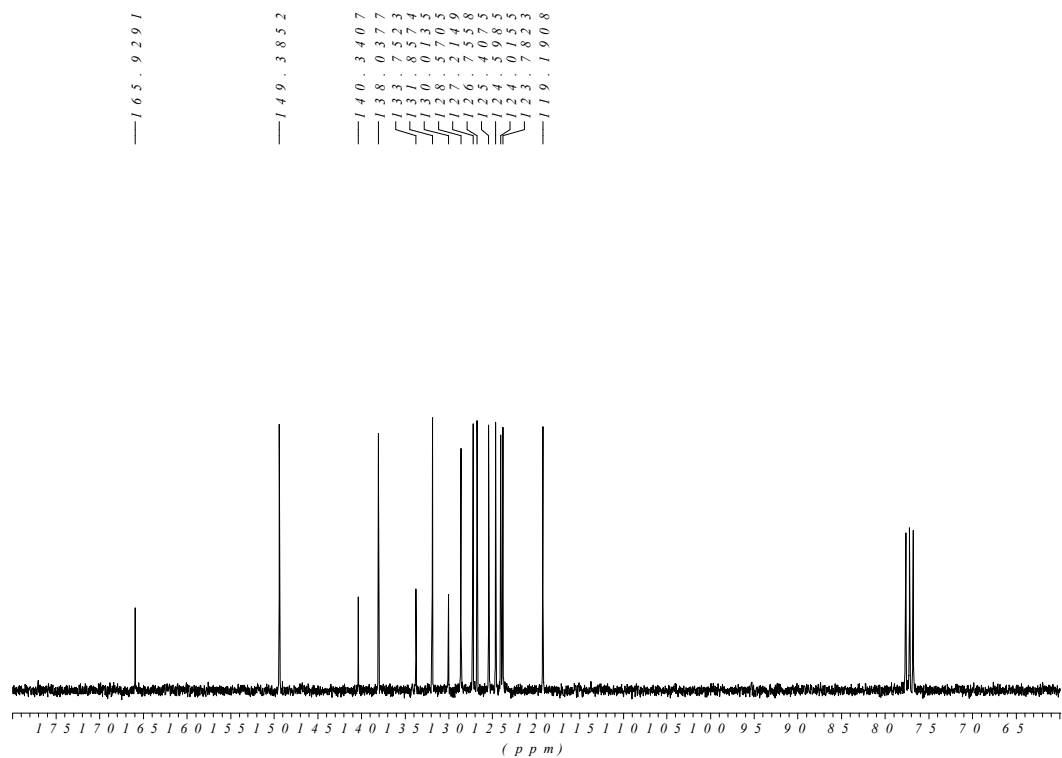
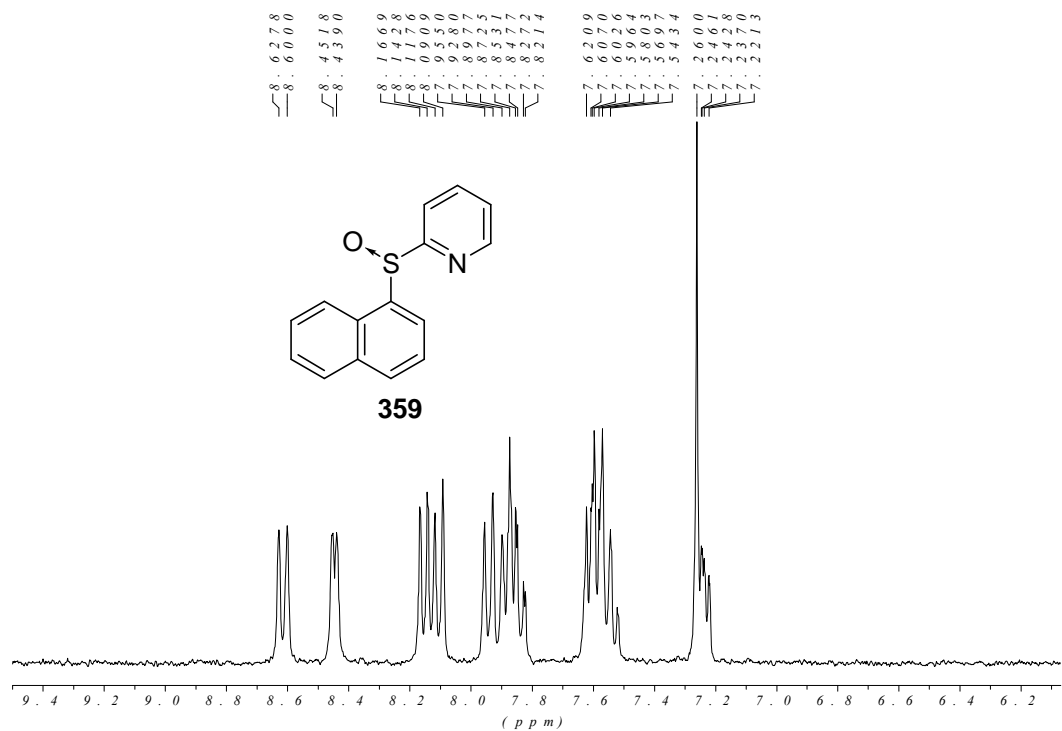


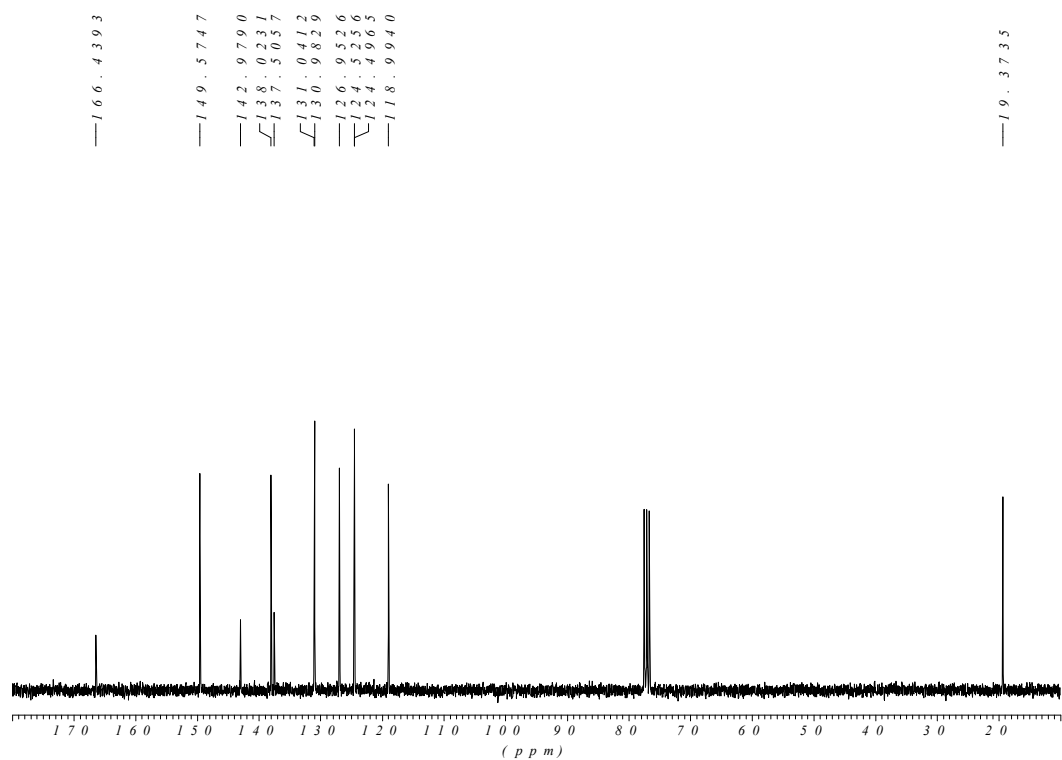
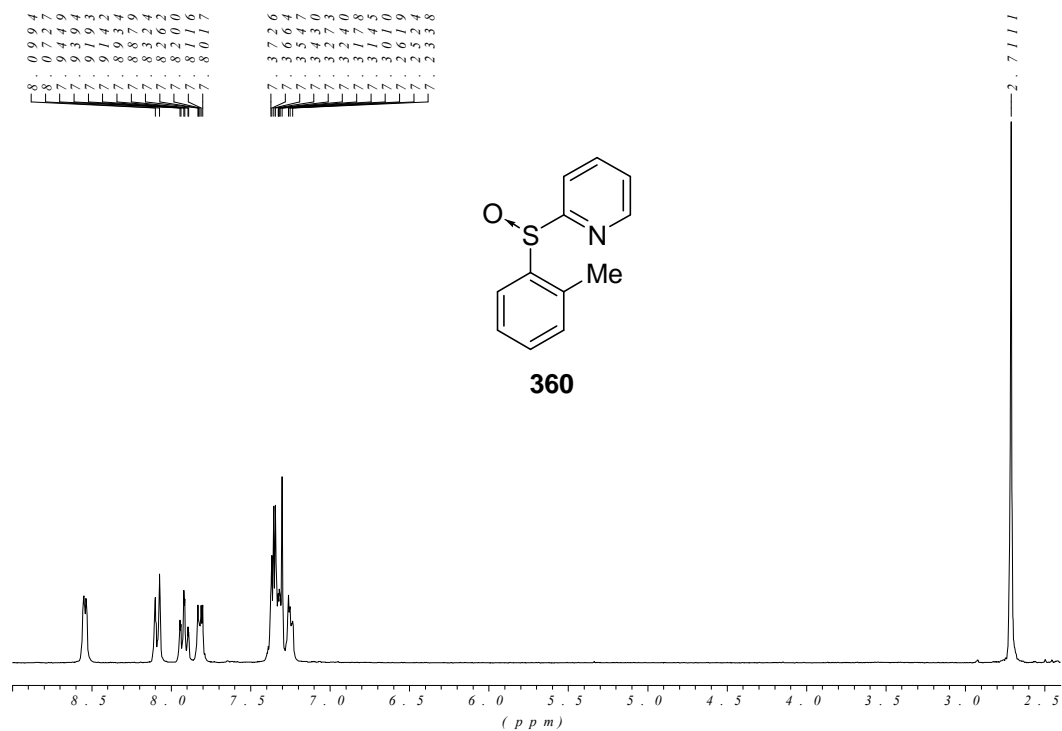


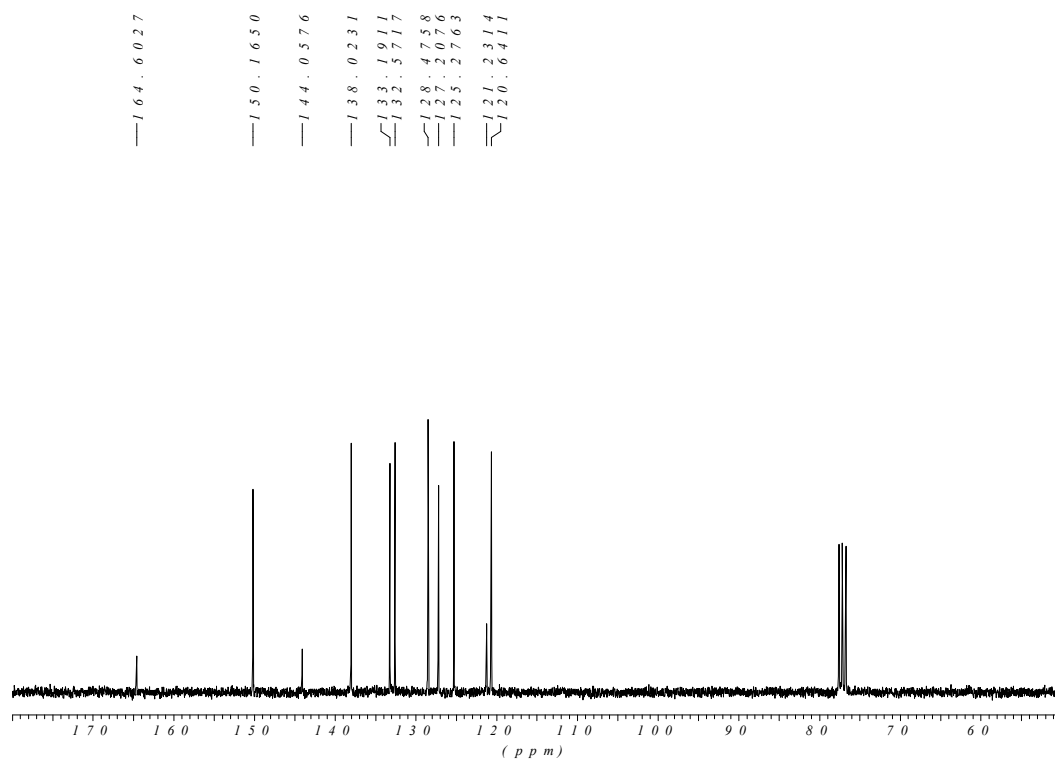
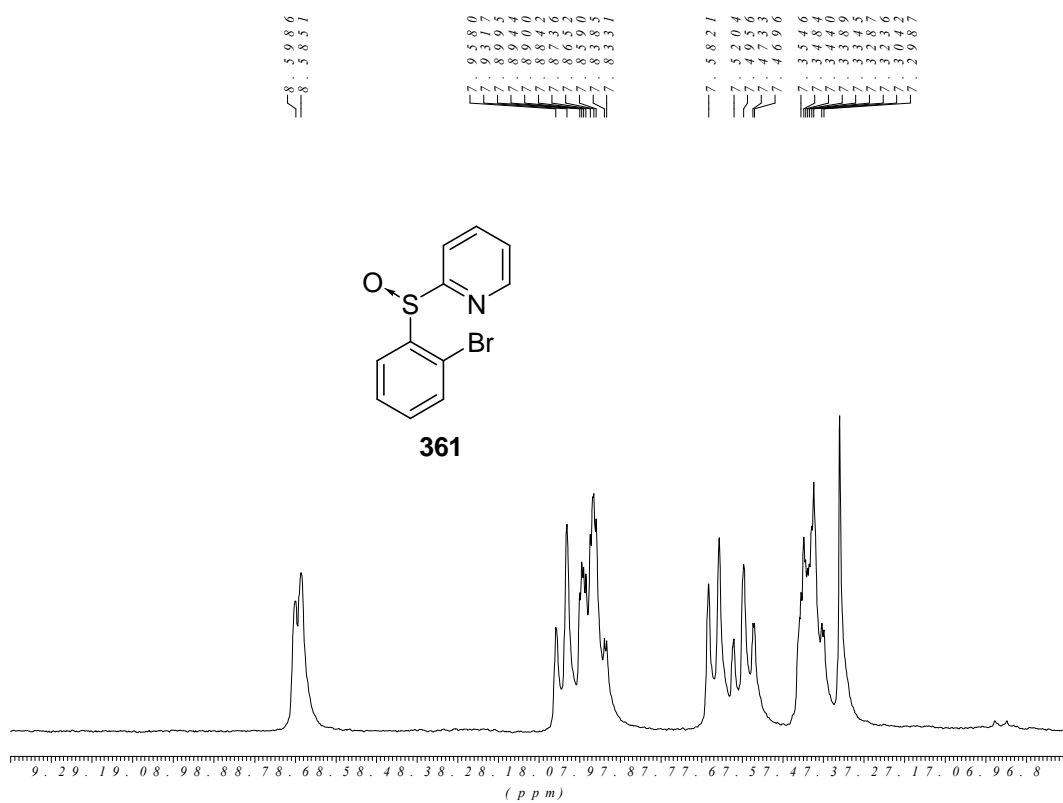
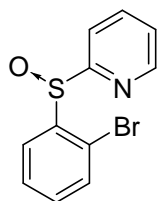


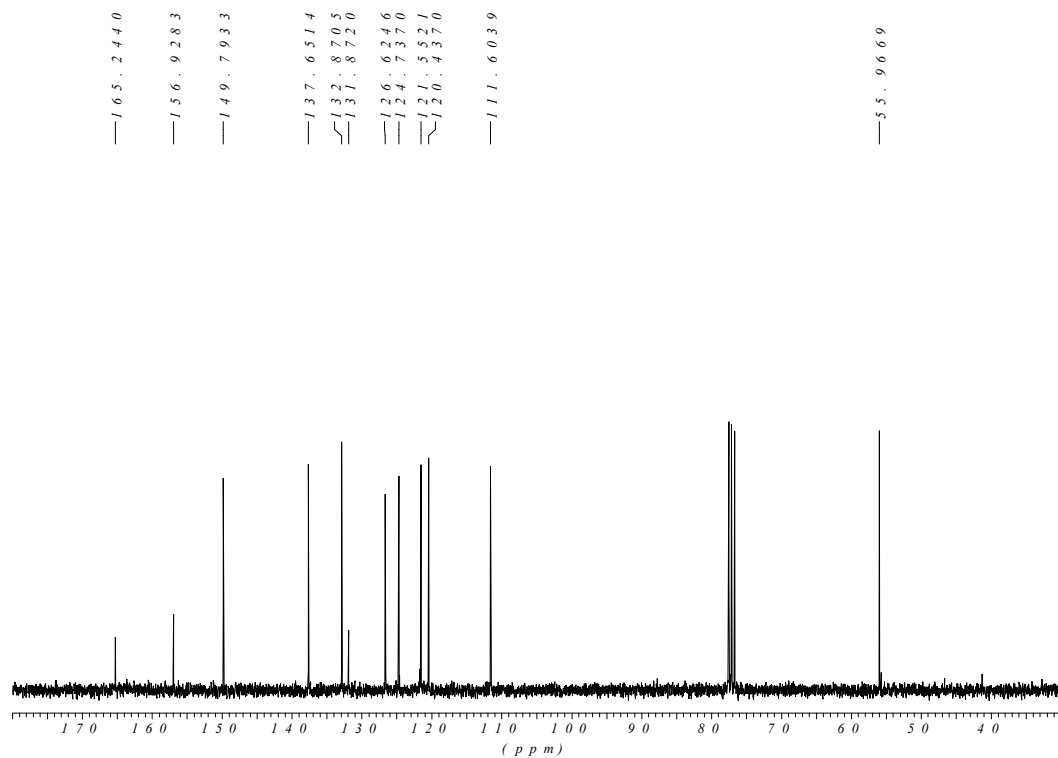
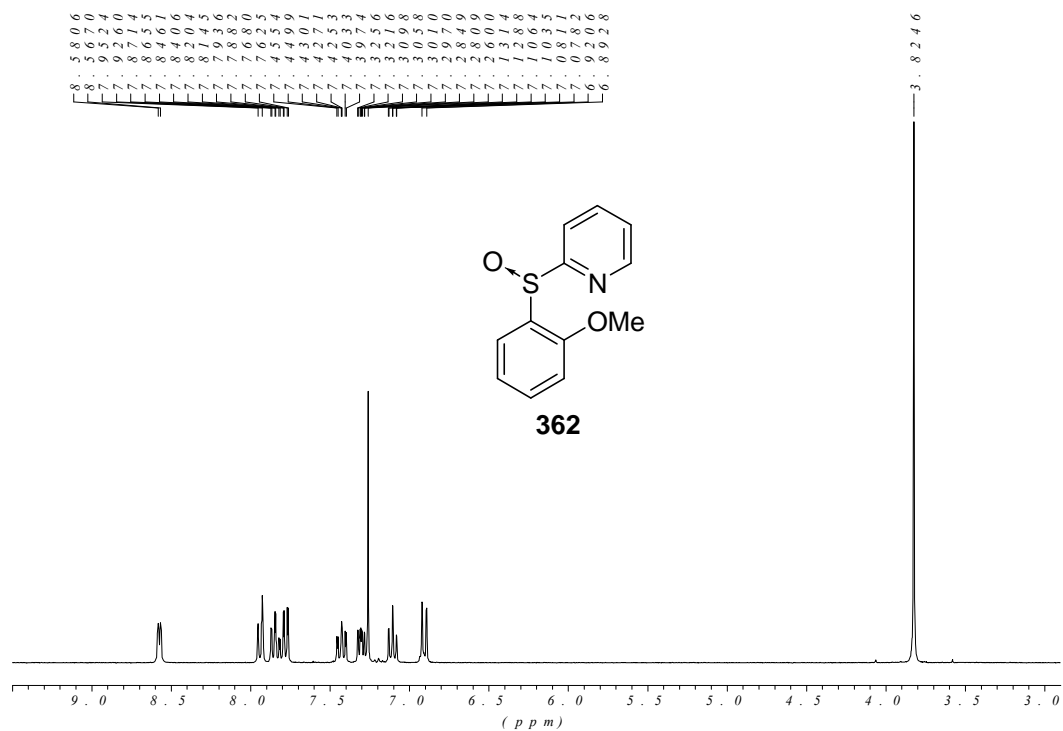

$$\begin{array}{r} \text{---} 165.3169 \\ \text{---} 149.8954 \\ \text{---} 146.1347 \\ \text{---} 138.2563 \\ \text{---} 135.3557 \\ \text{---} 131.2161 \\ \text{---} 130.2686 \\ \text{---} 124.8900 \\ \text{---} 124.5912 \\ \text{---} 123.0462 \\ \text{---} 118.4401 \end{array}$$


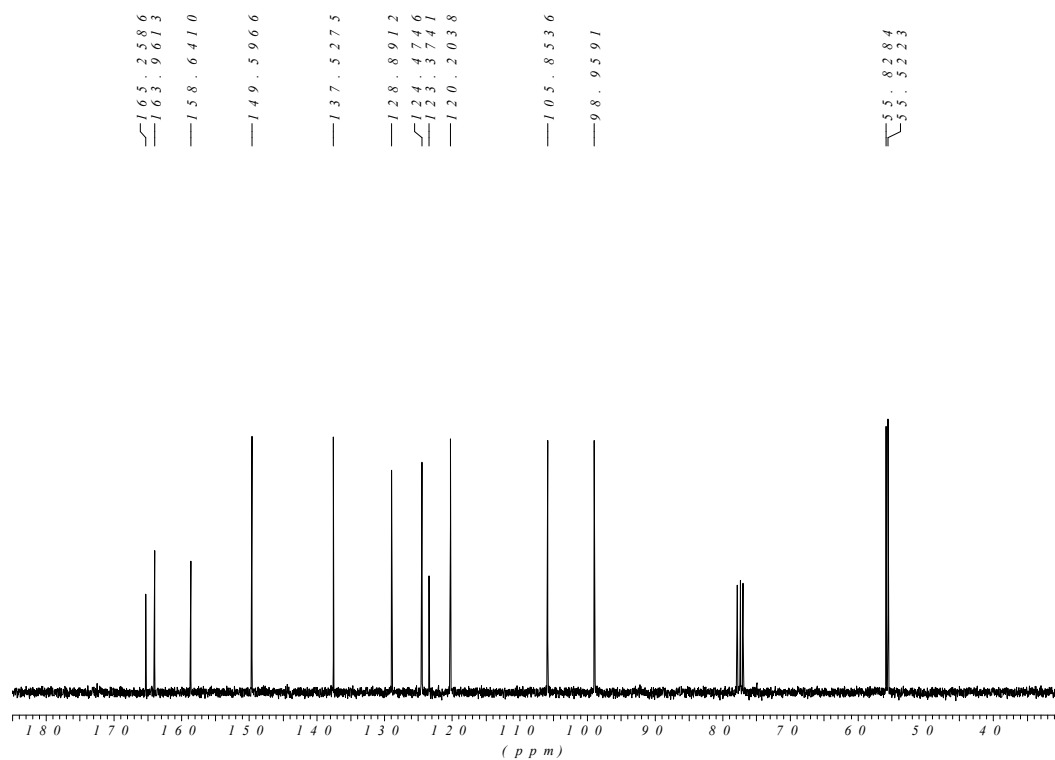
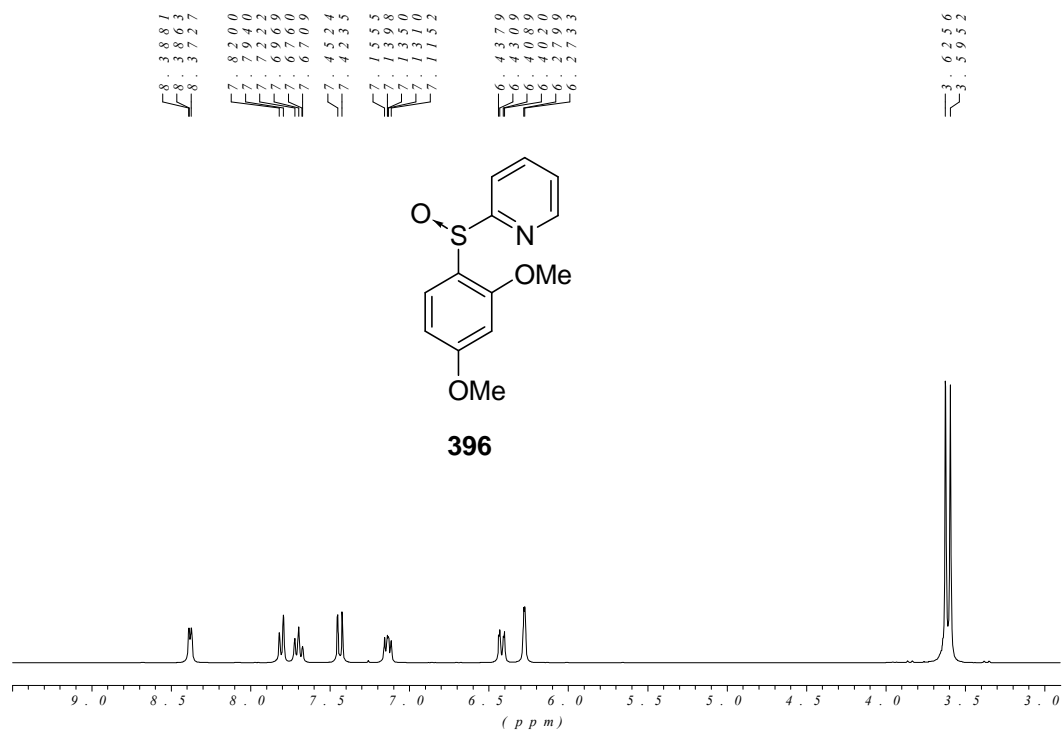


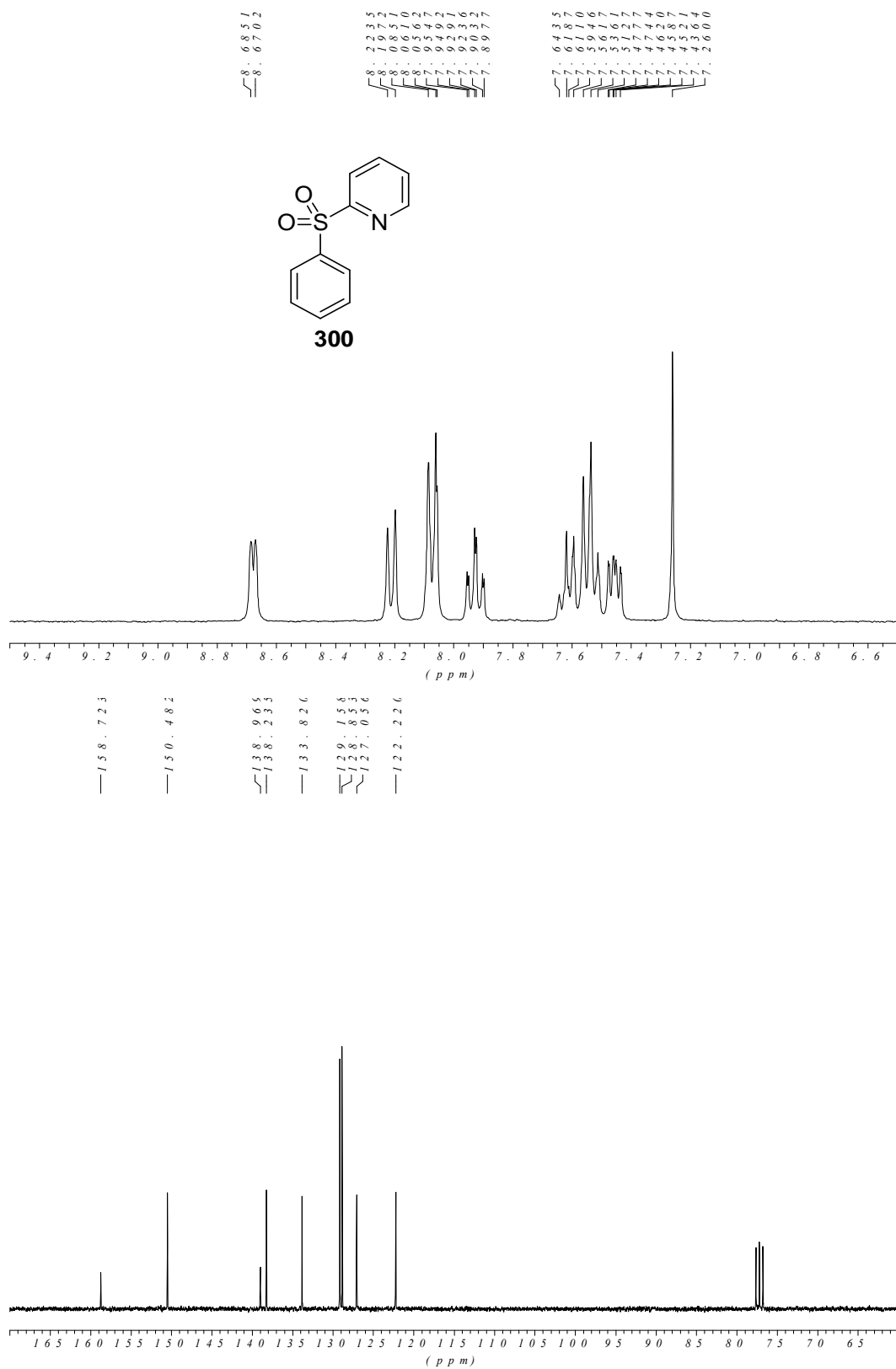


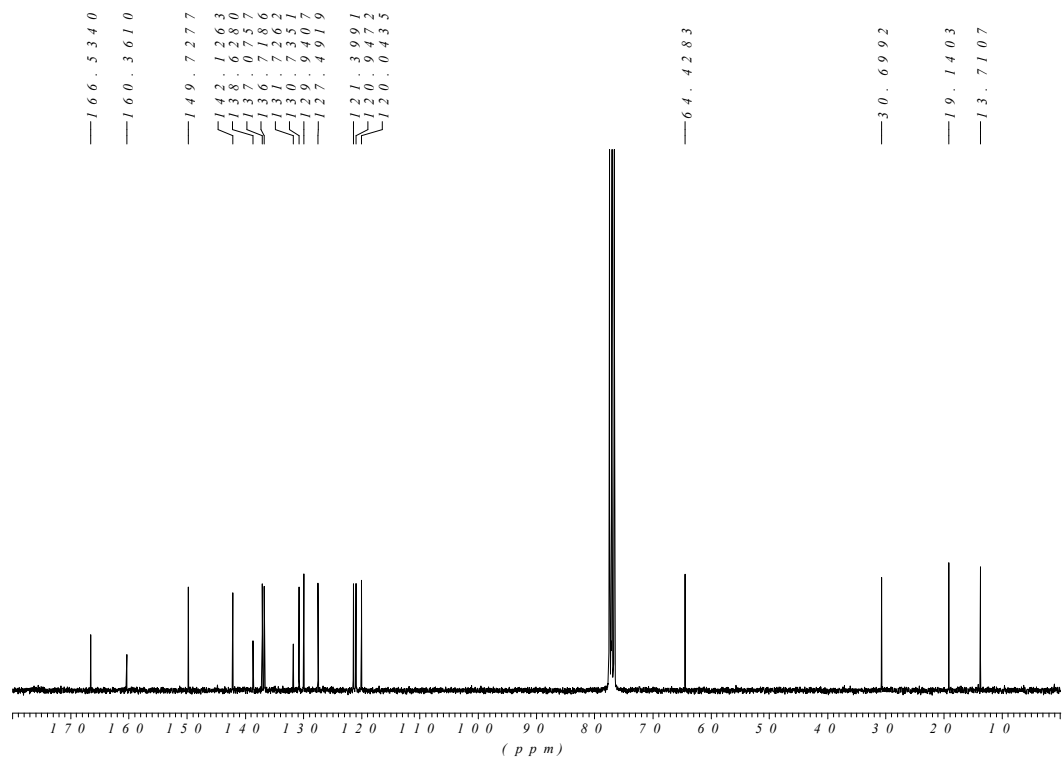
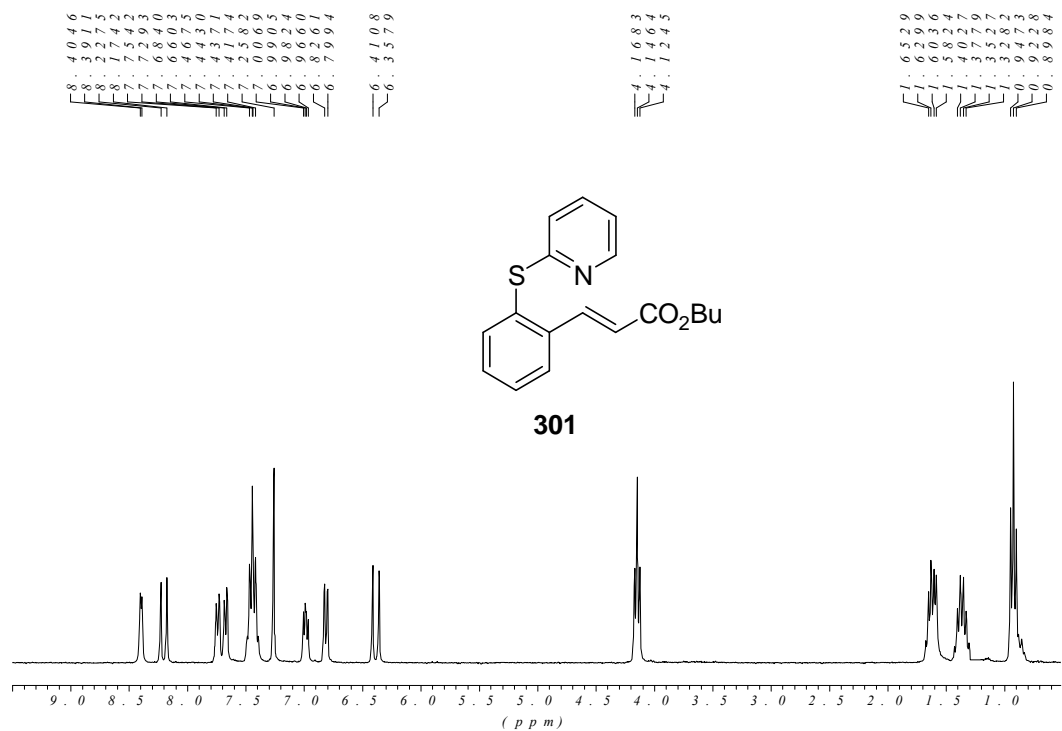


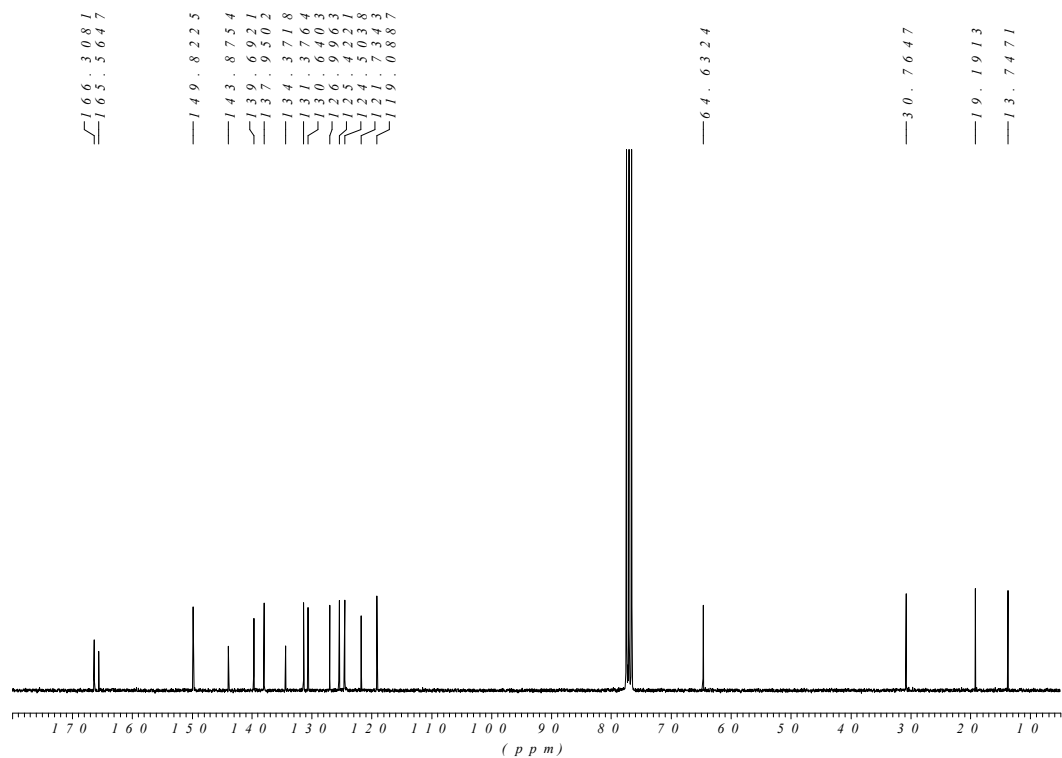
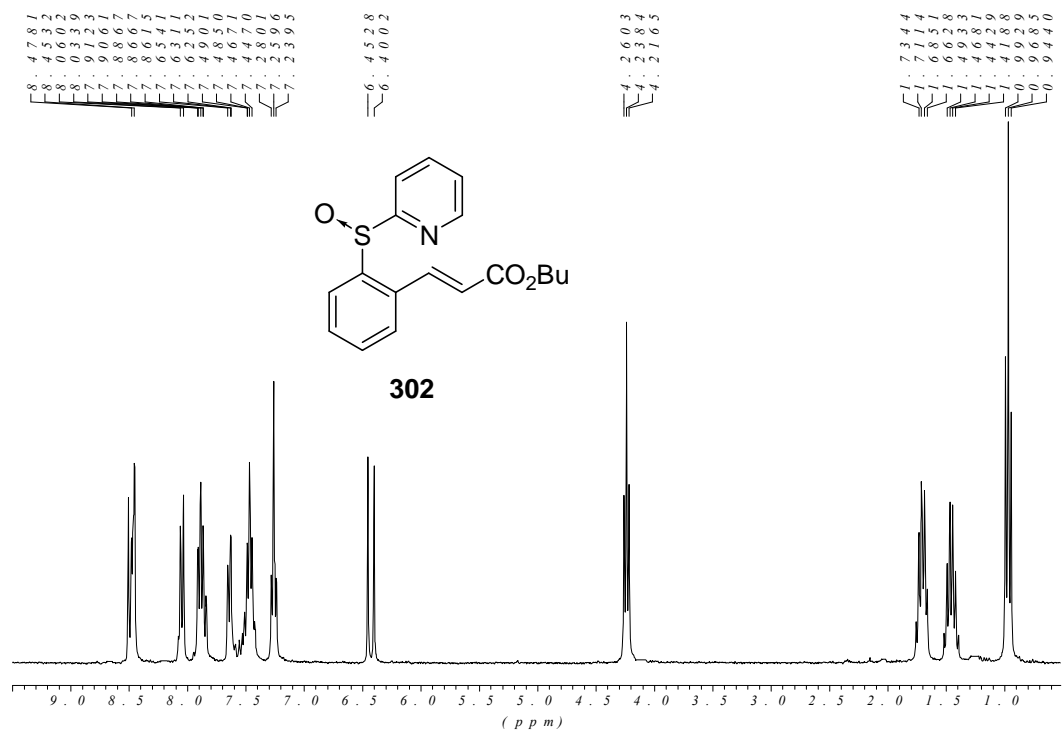


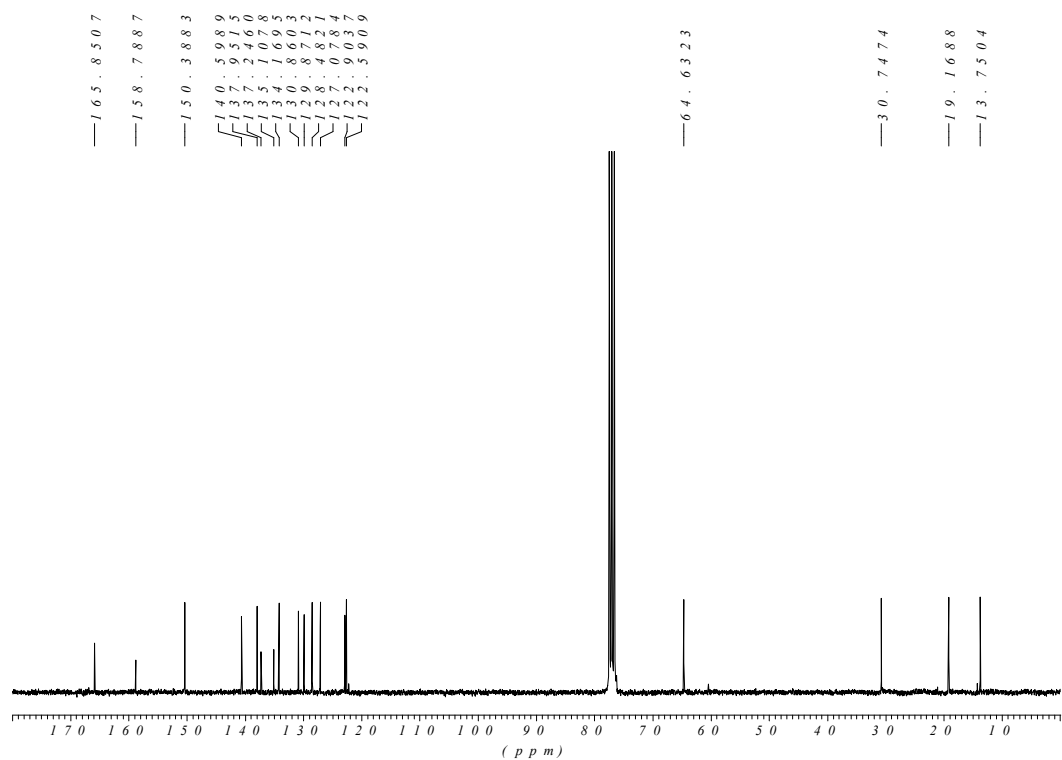
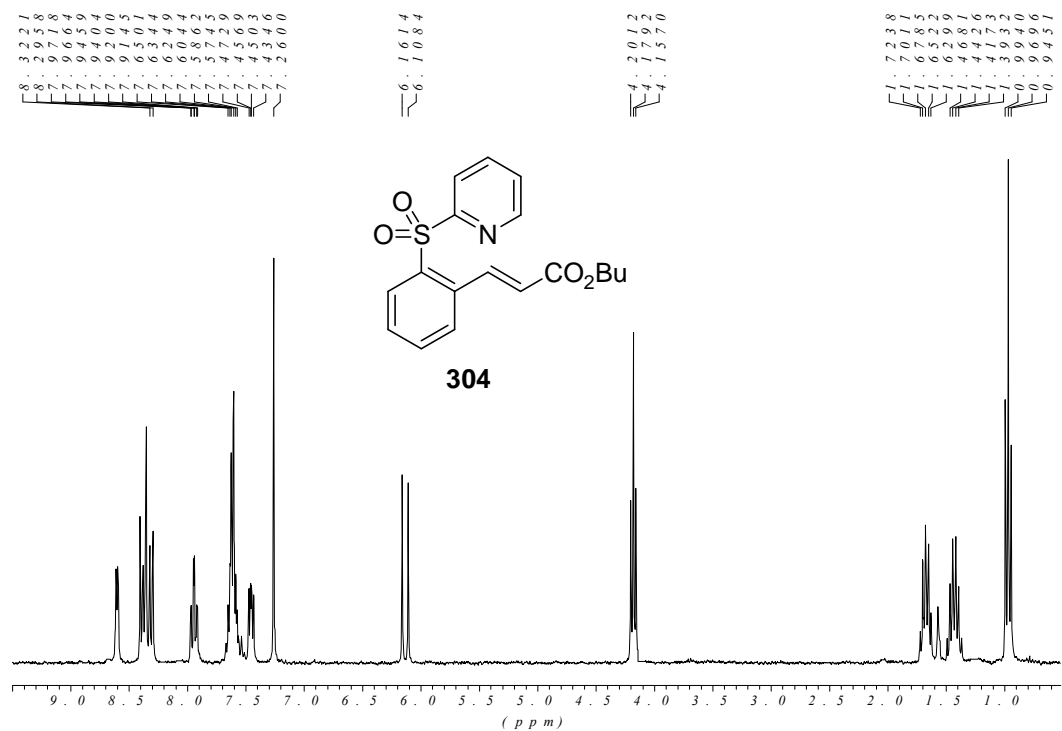


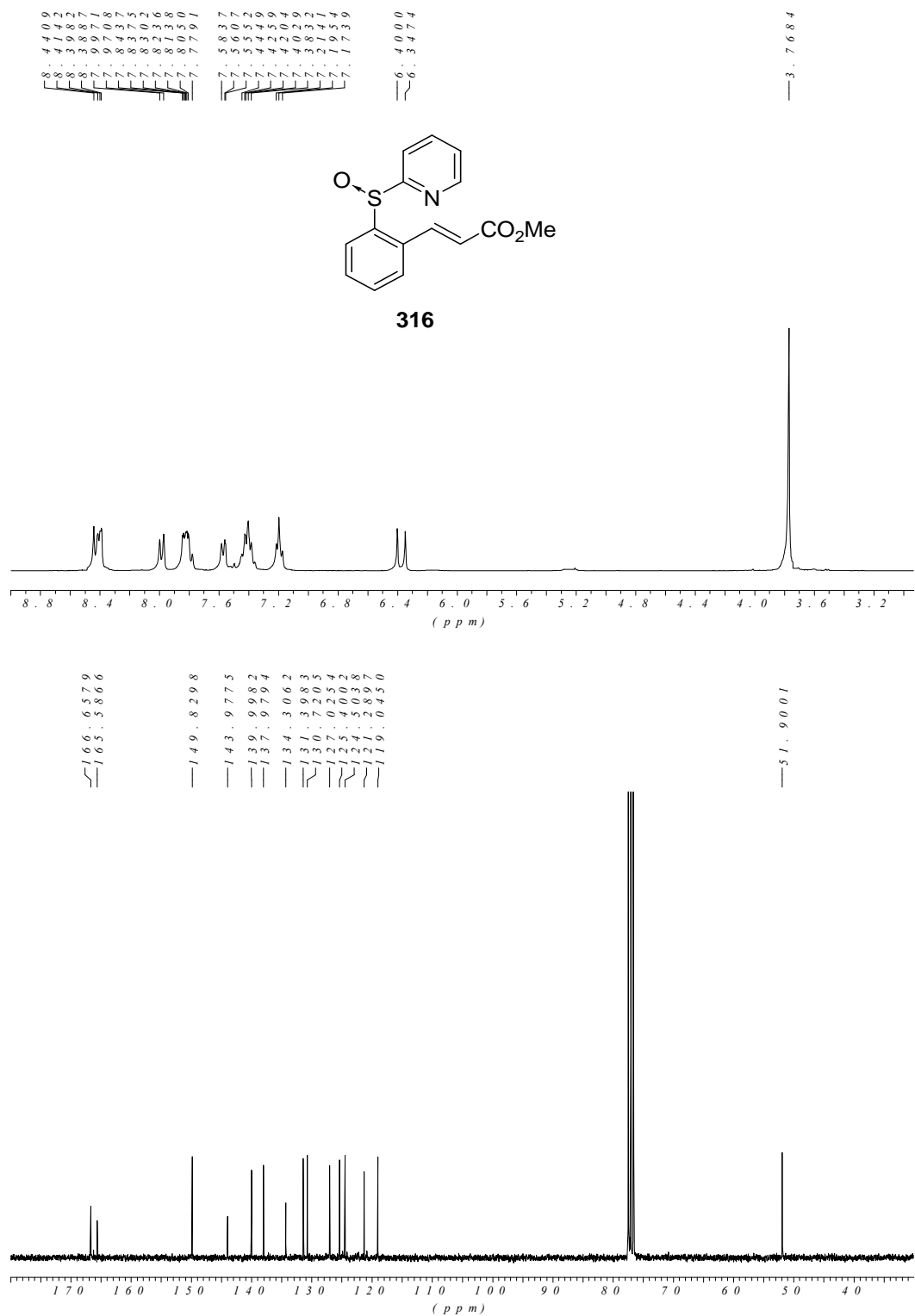


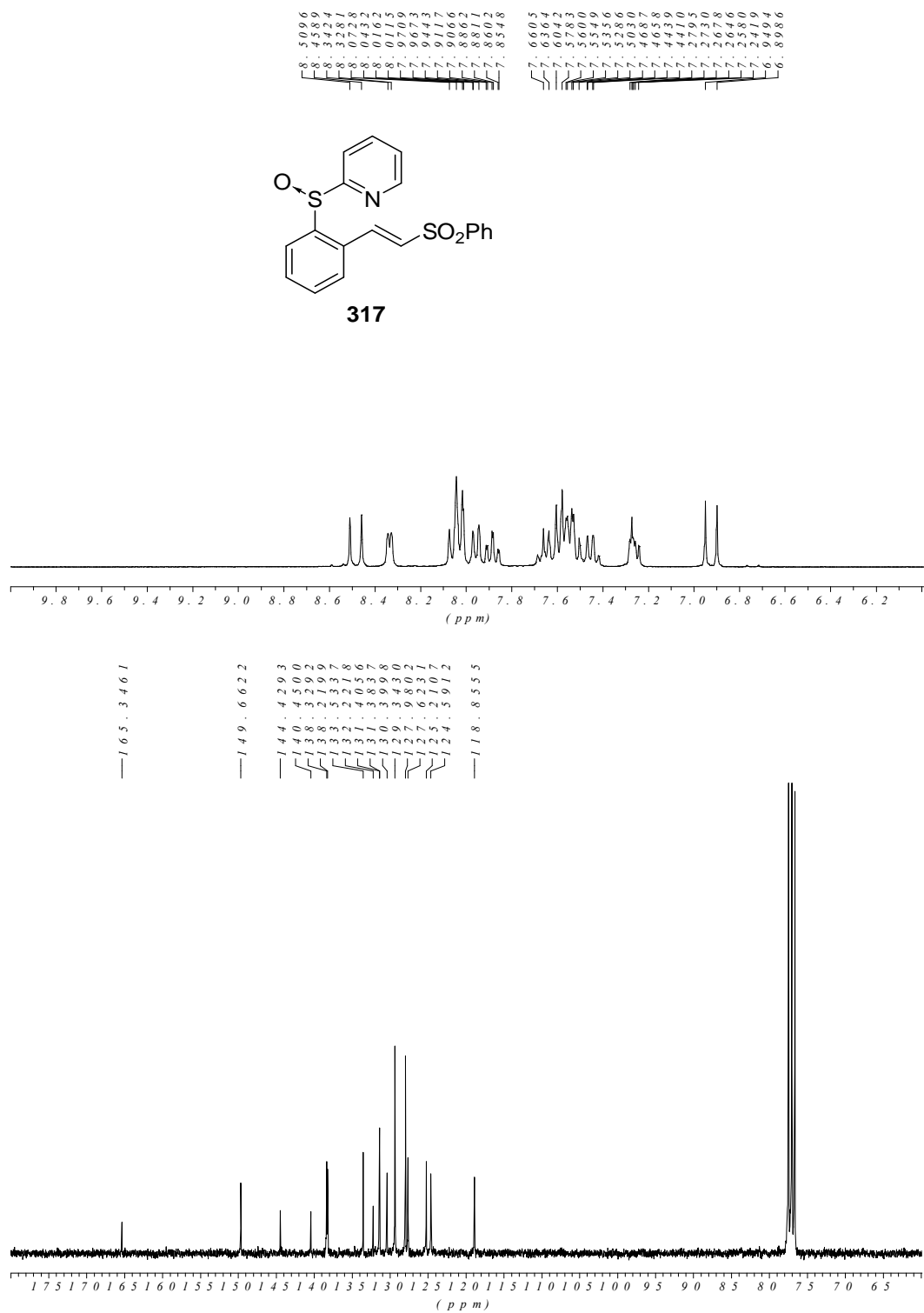


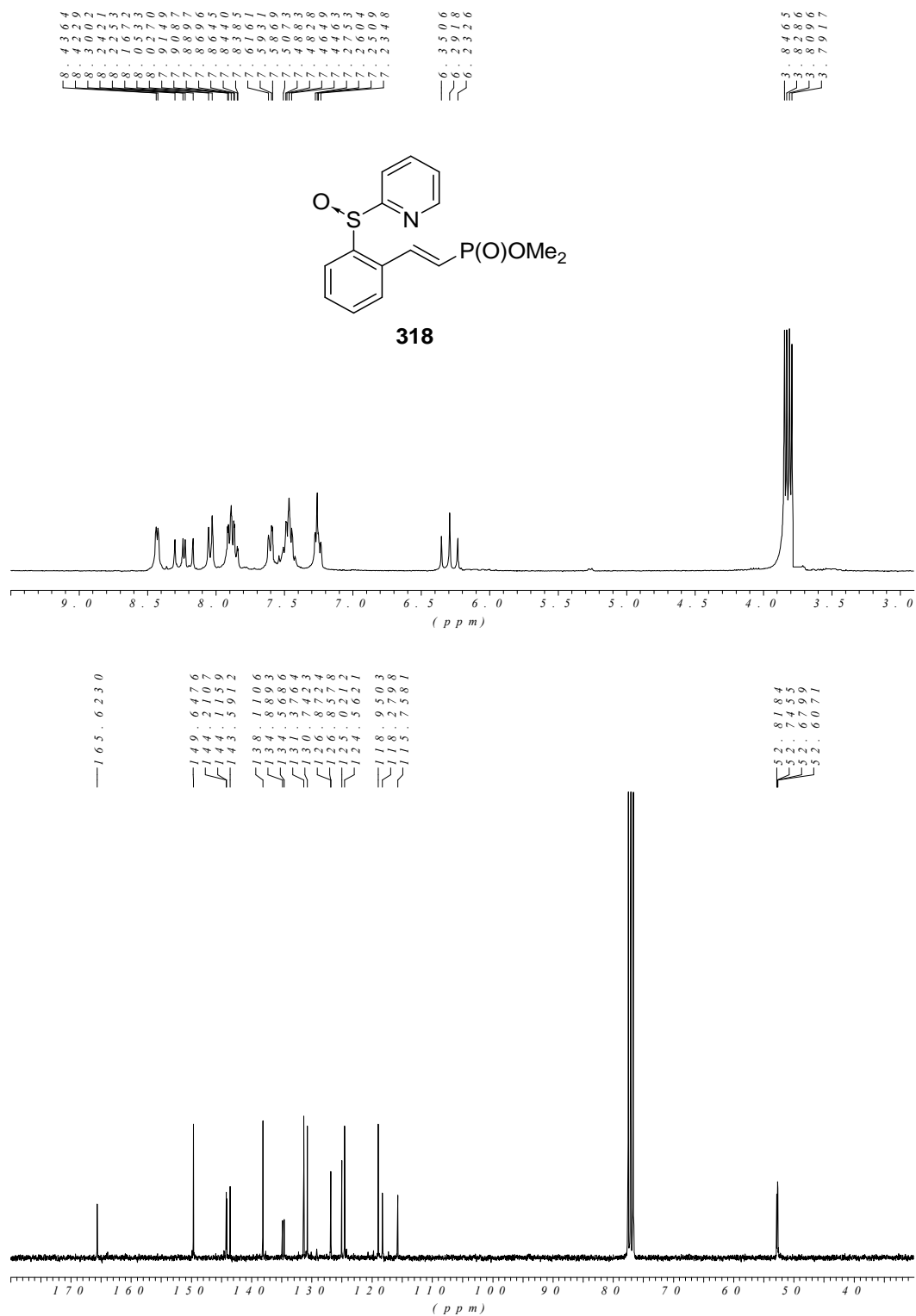


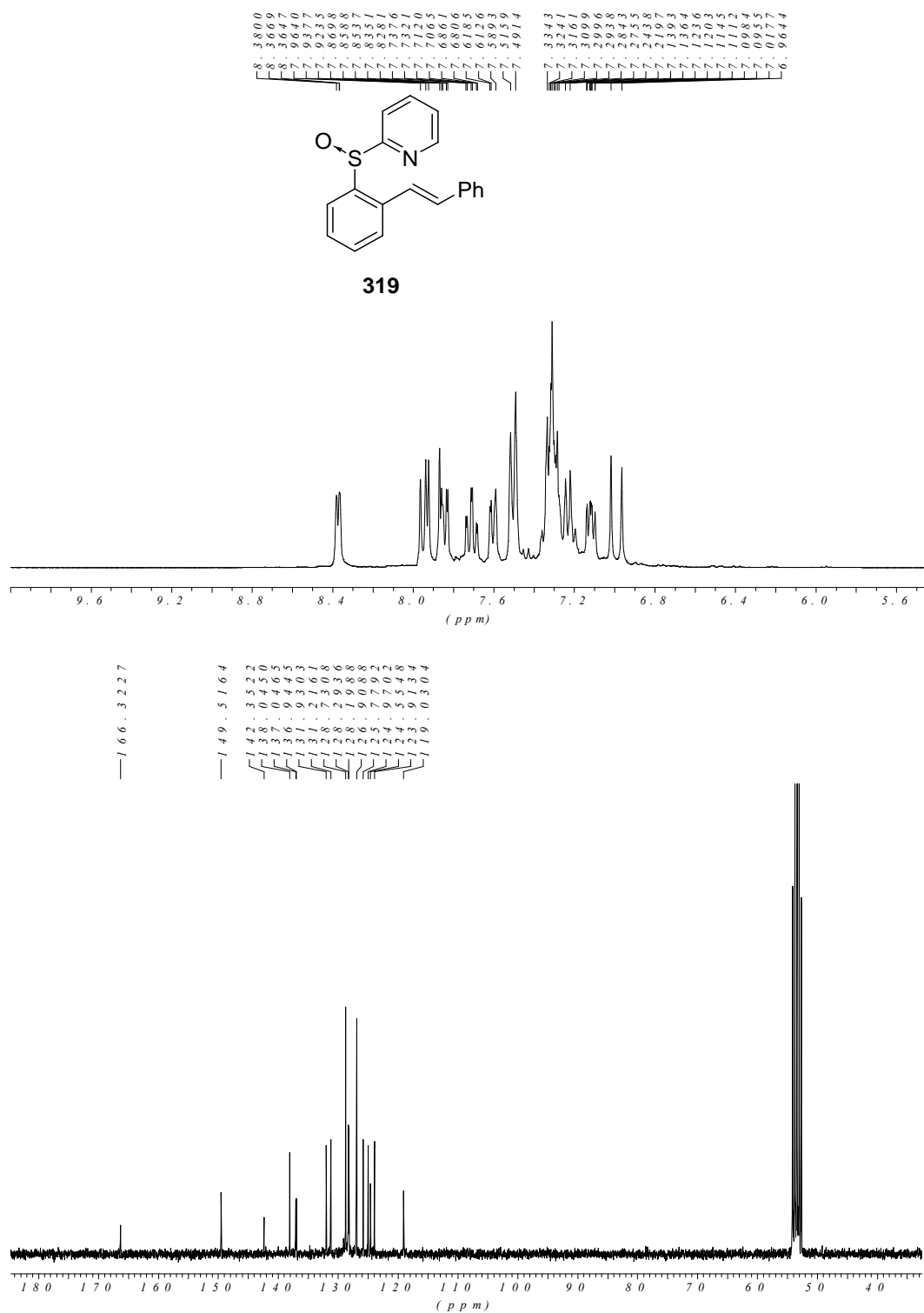


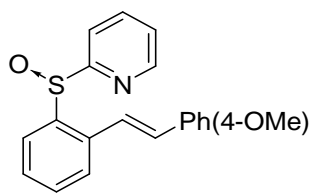




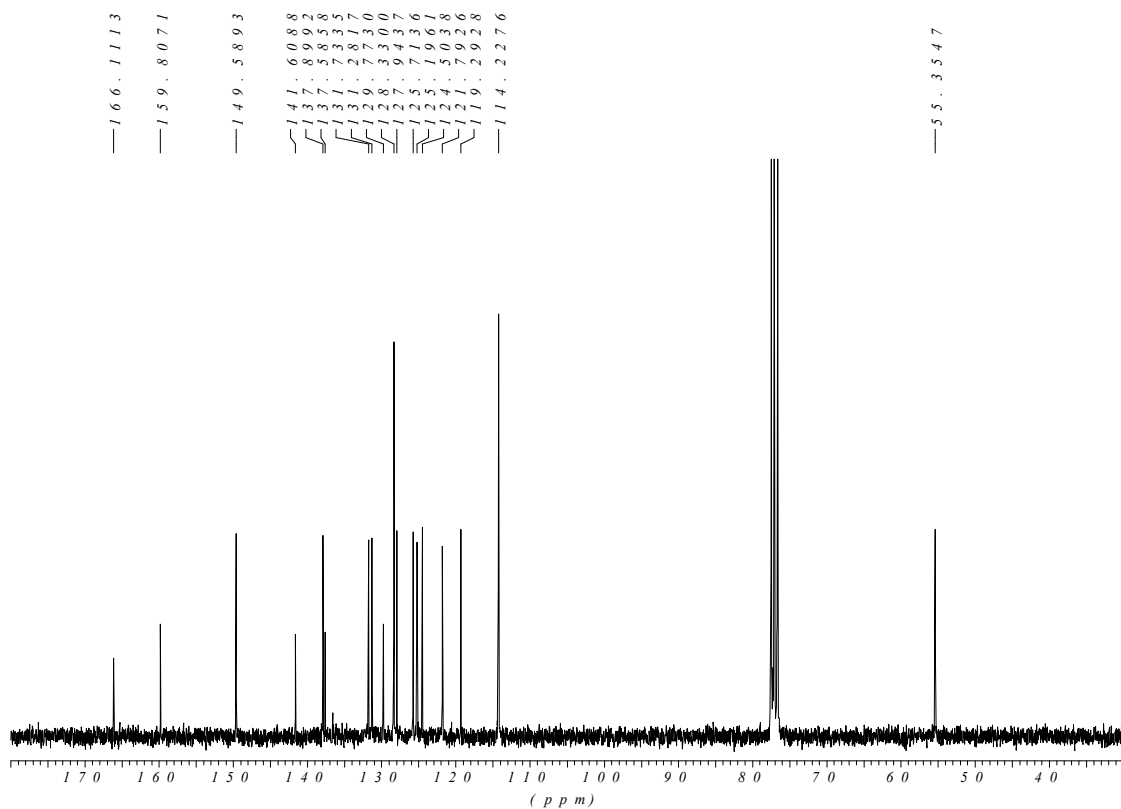
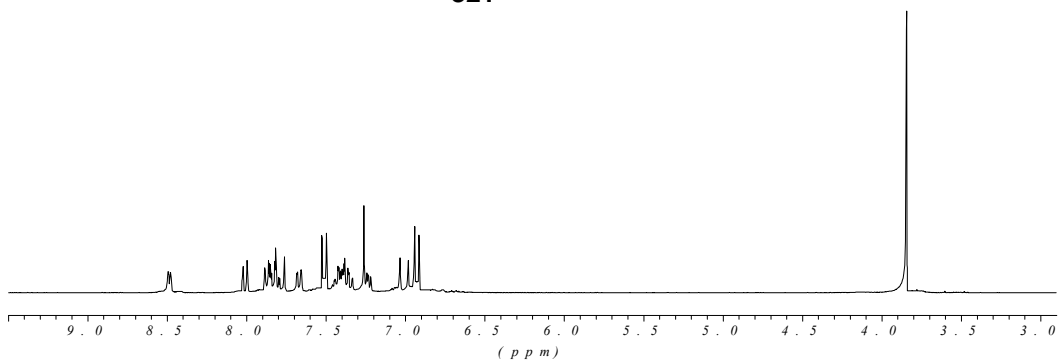


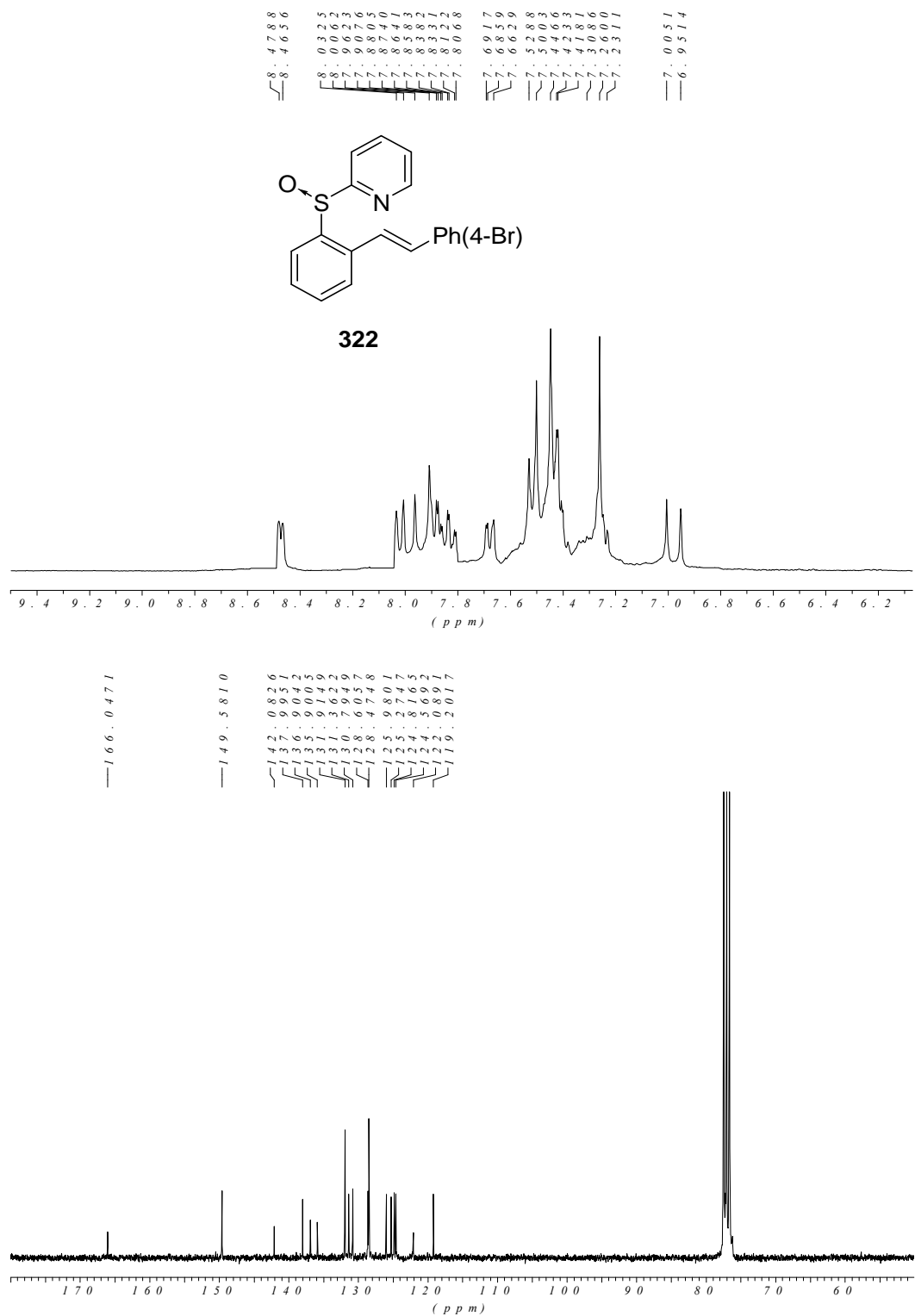


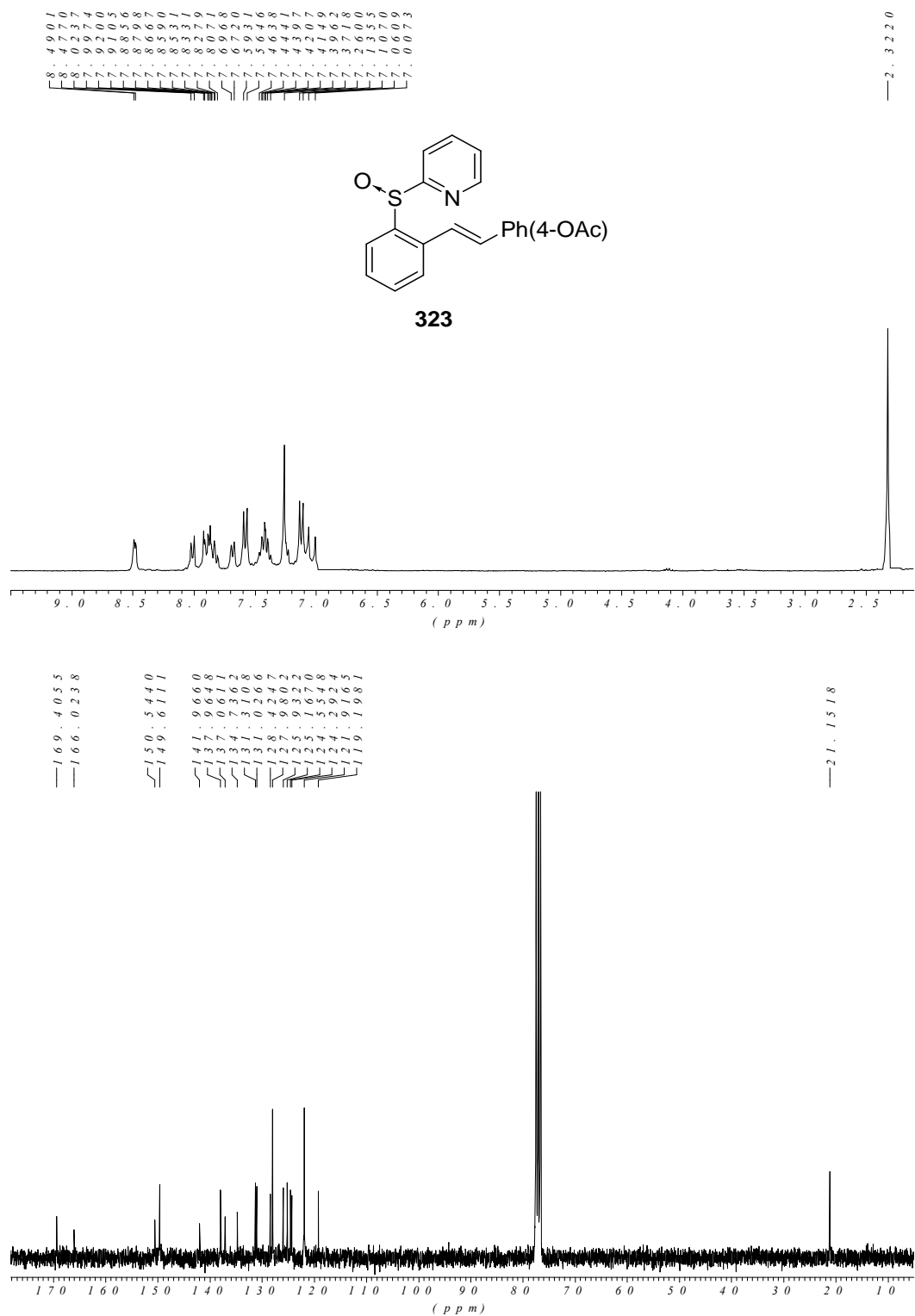


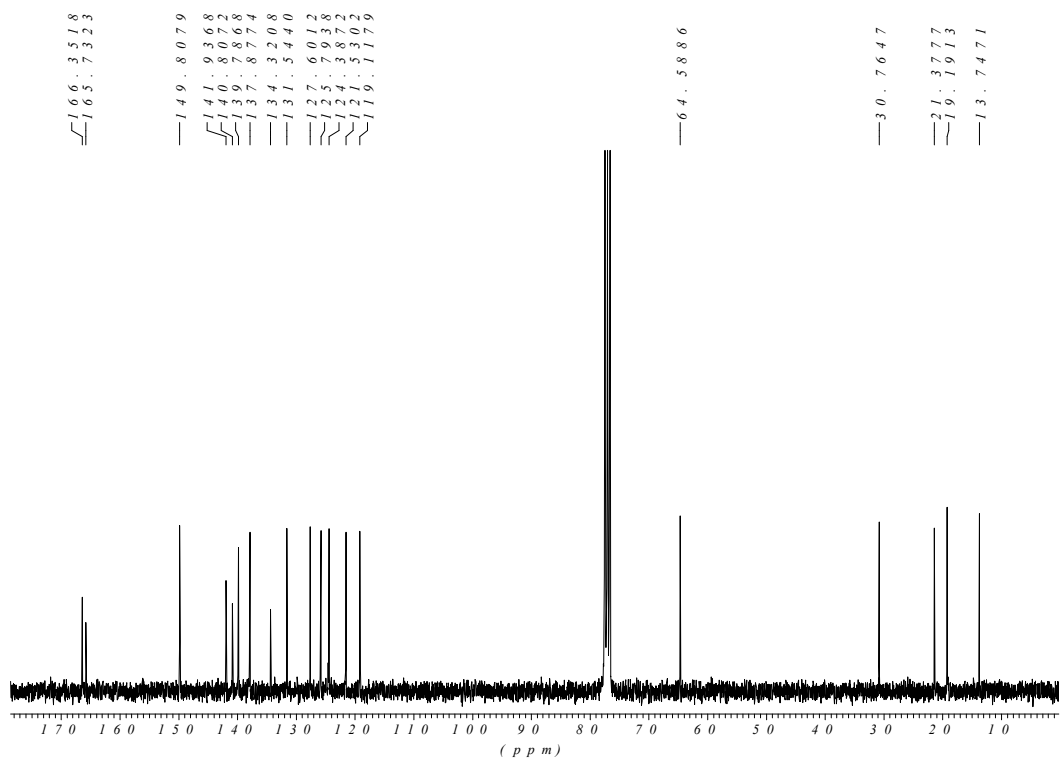
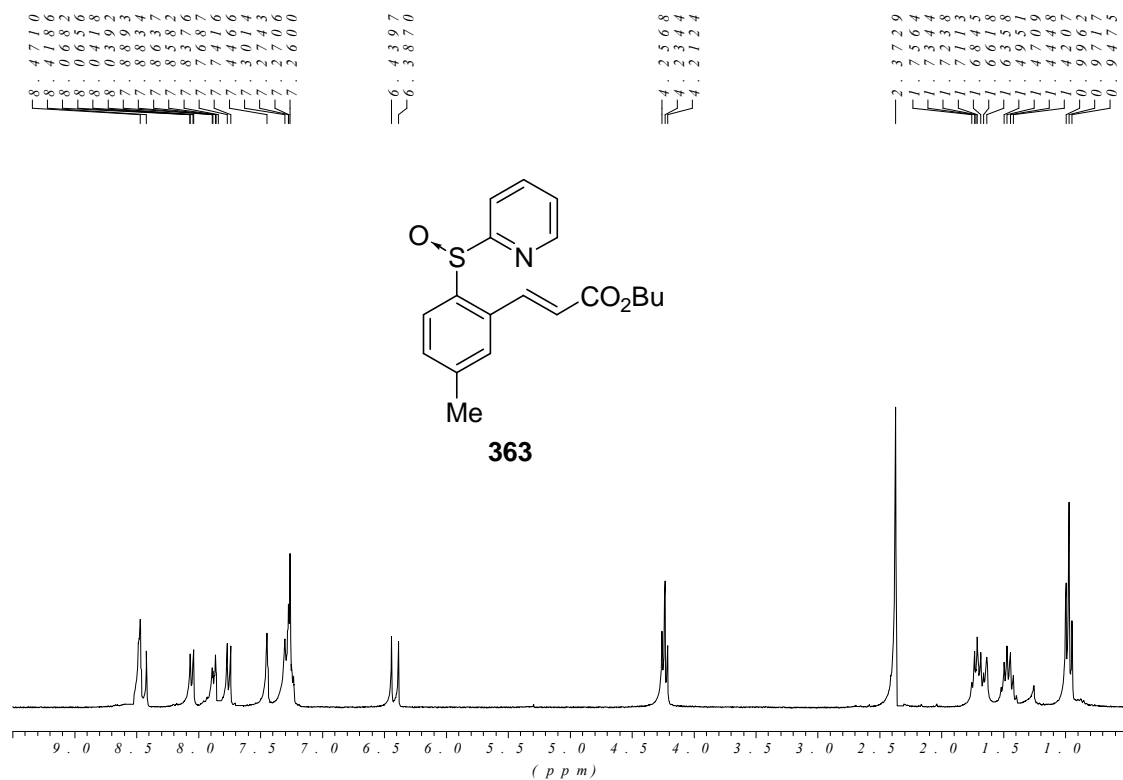


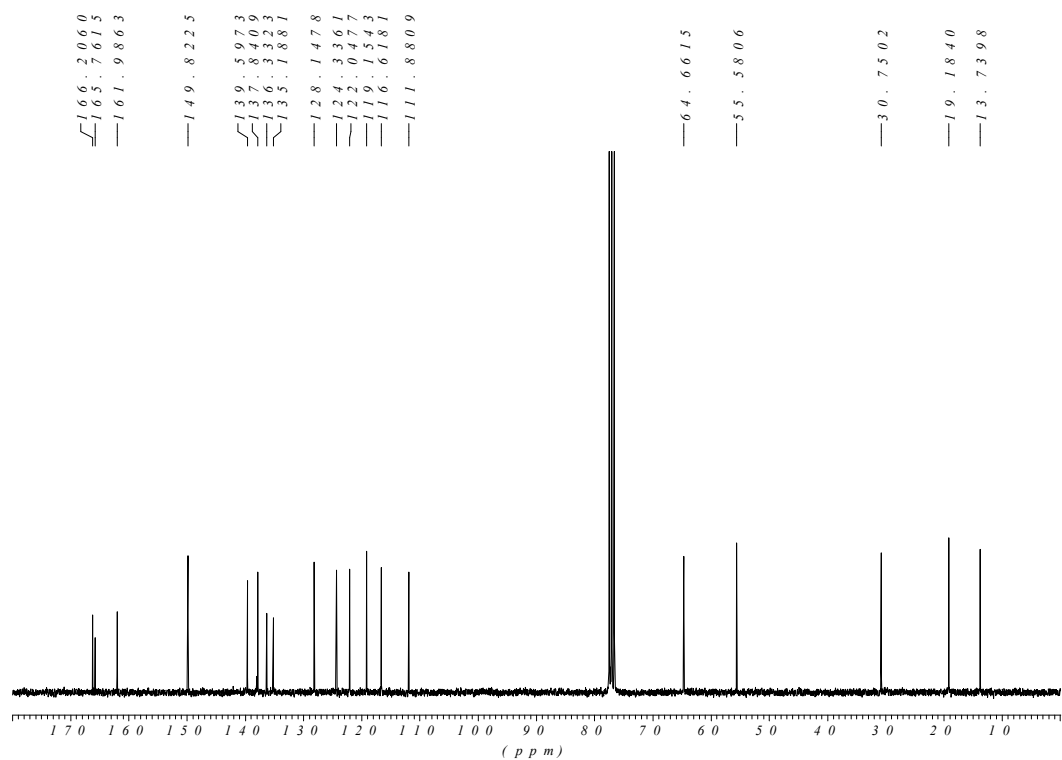
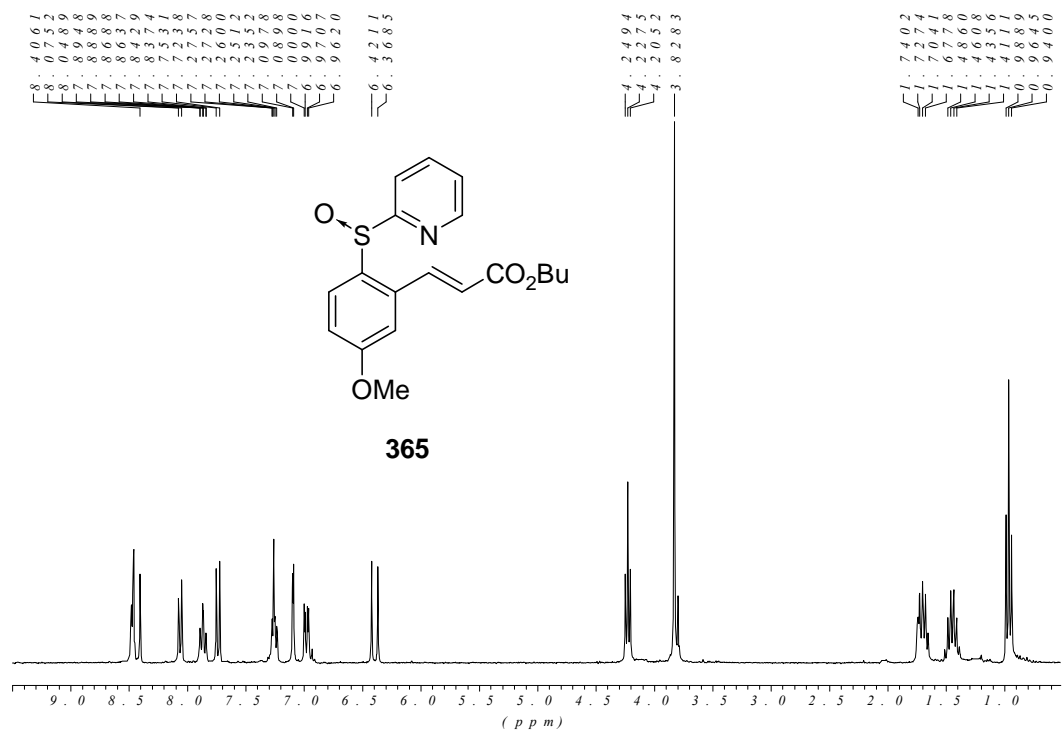
321

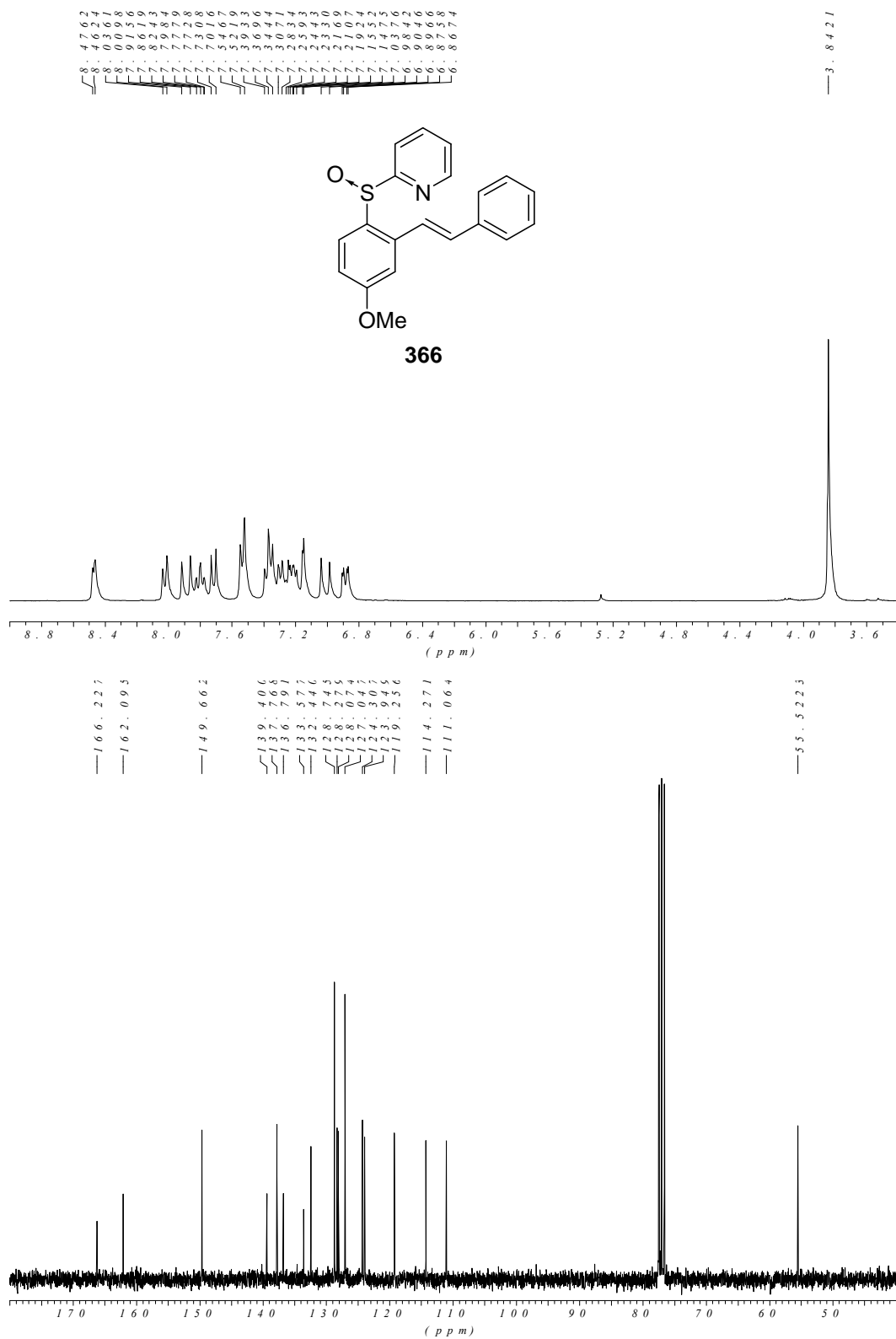


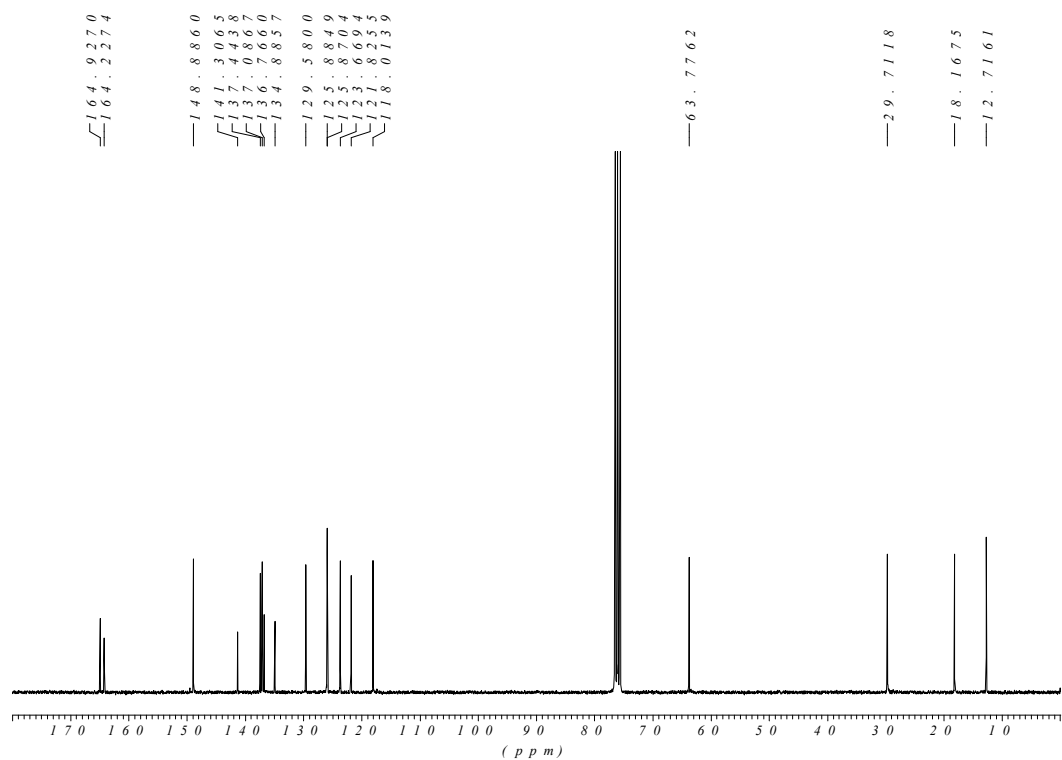
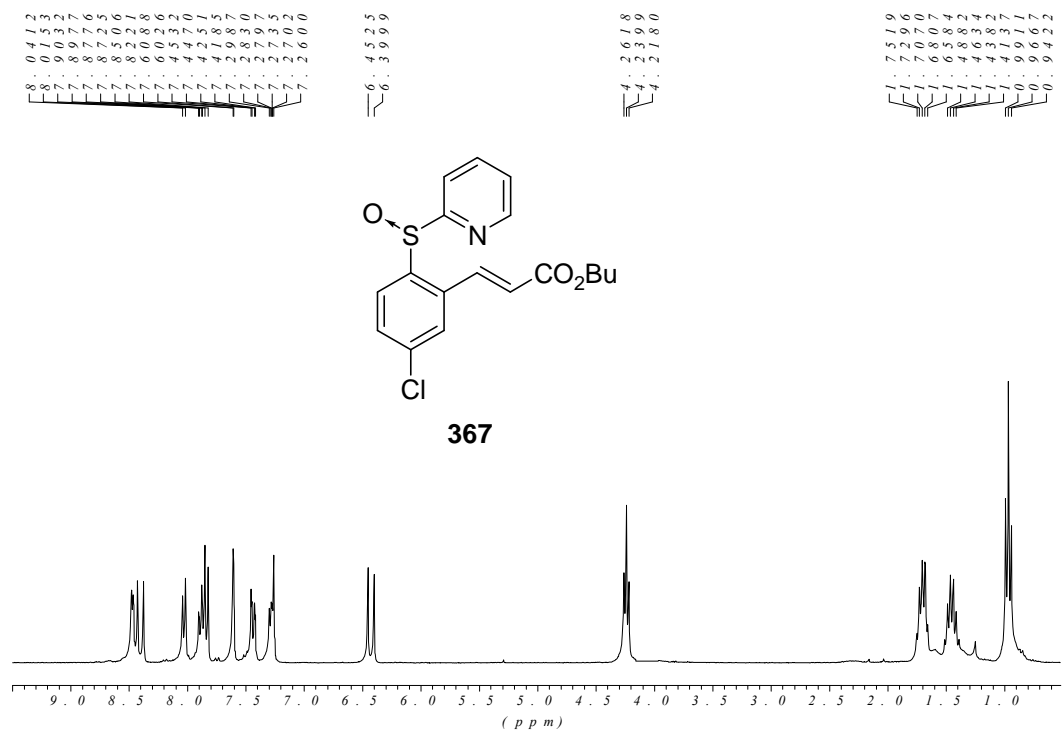


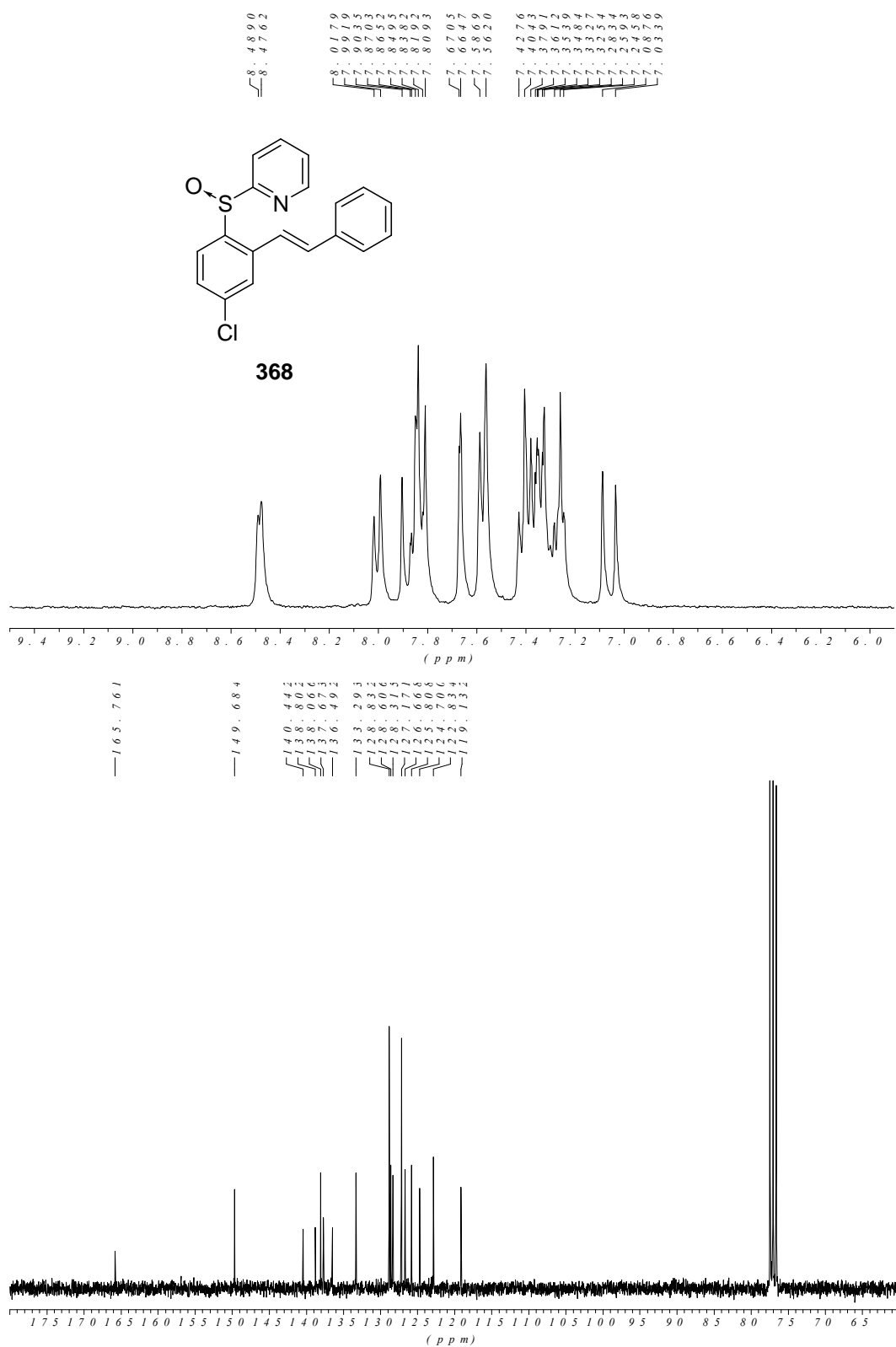


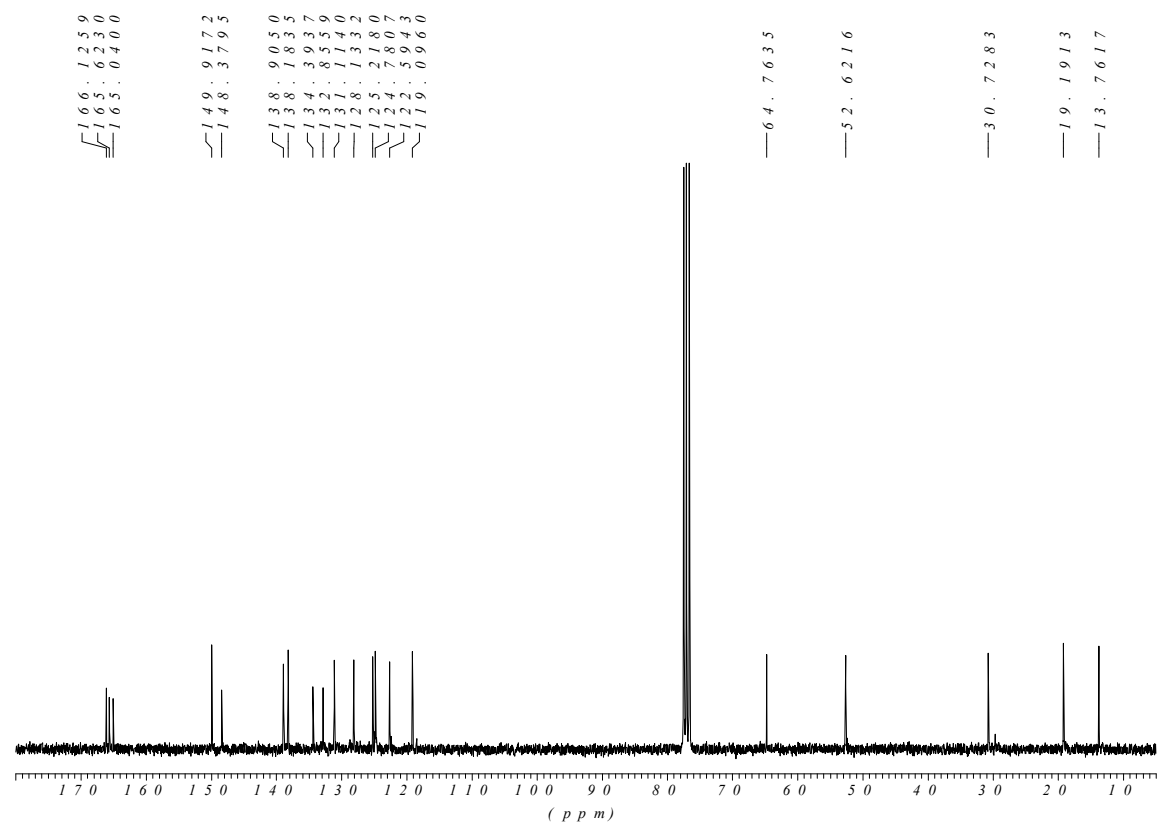
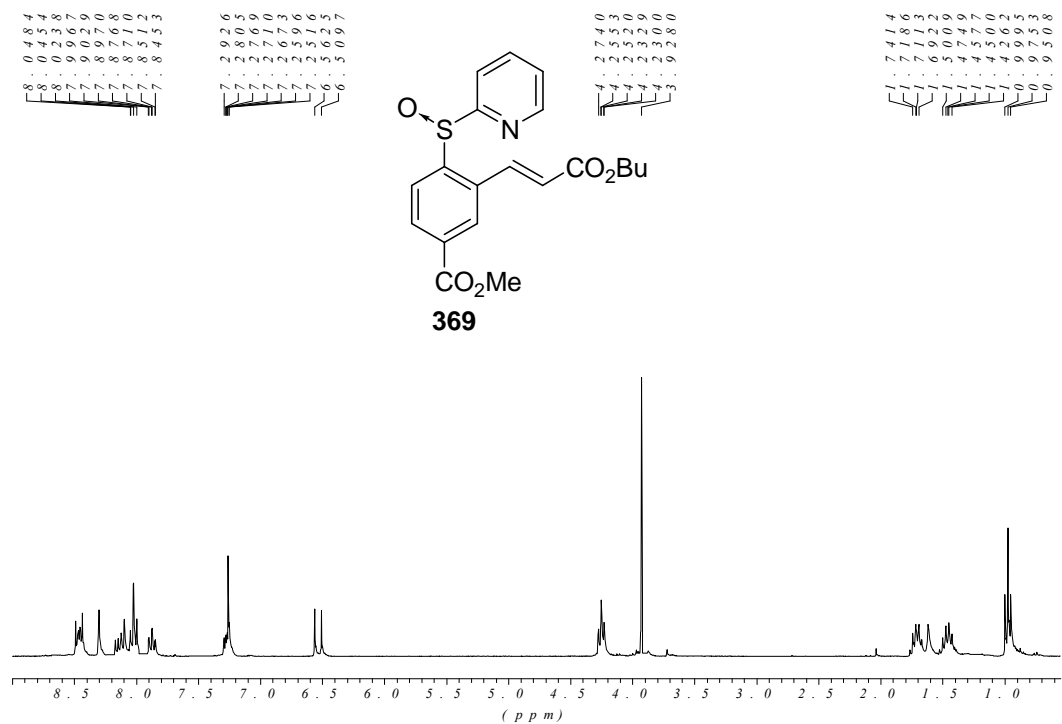


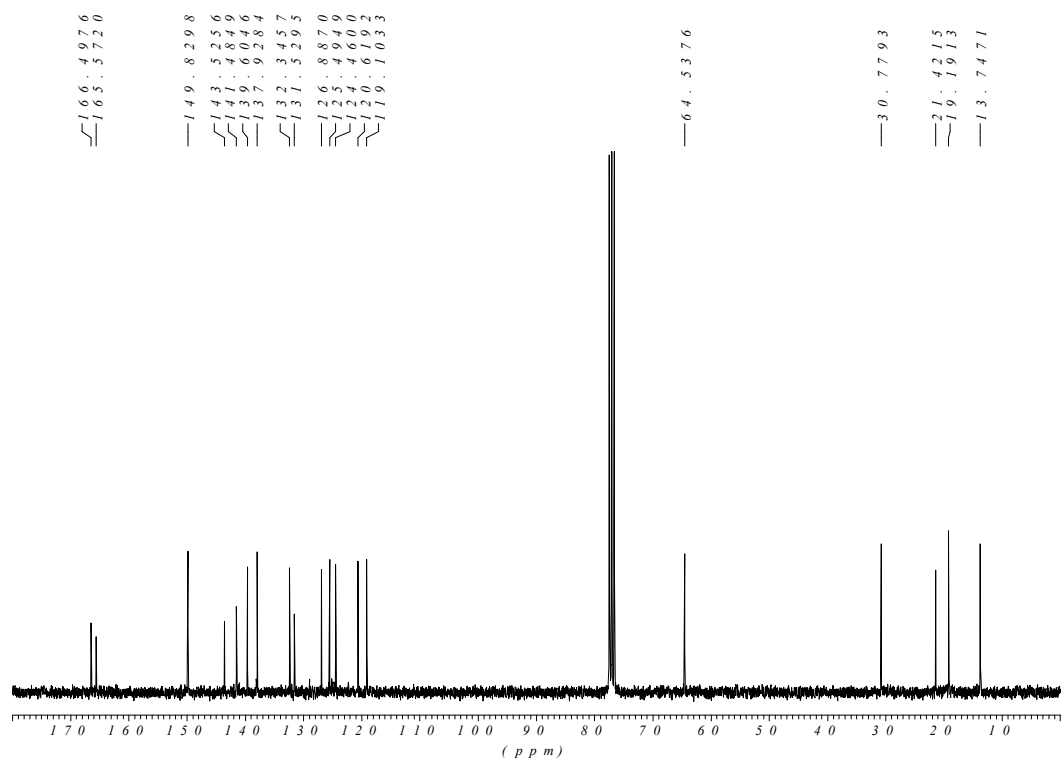
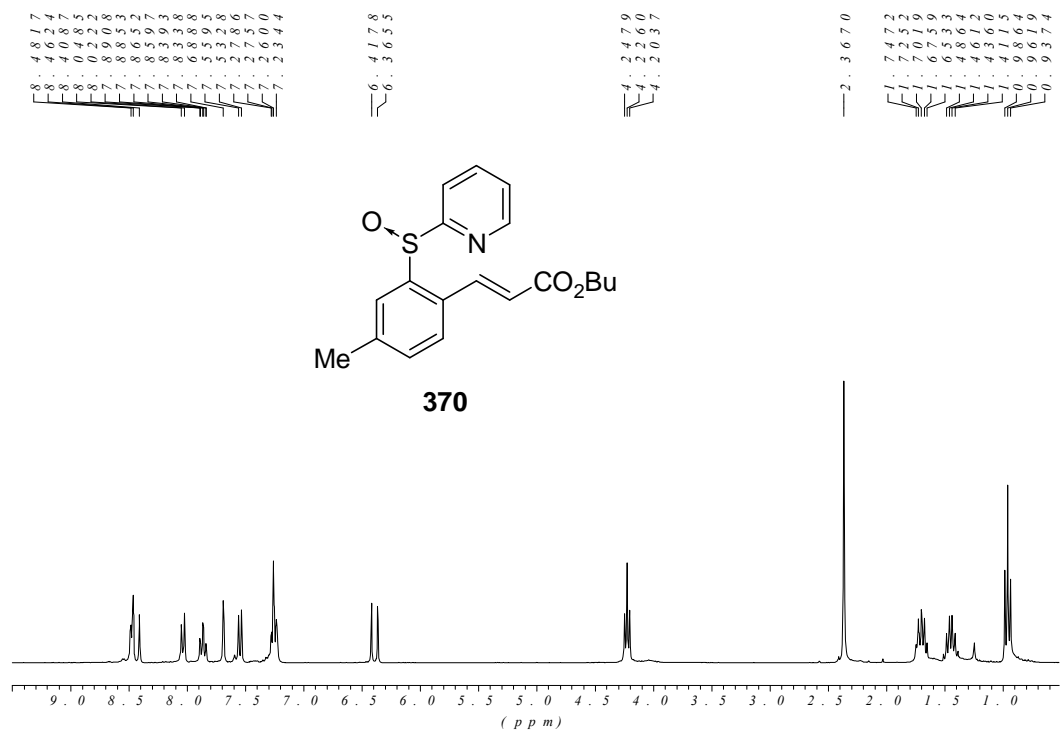


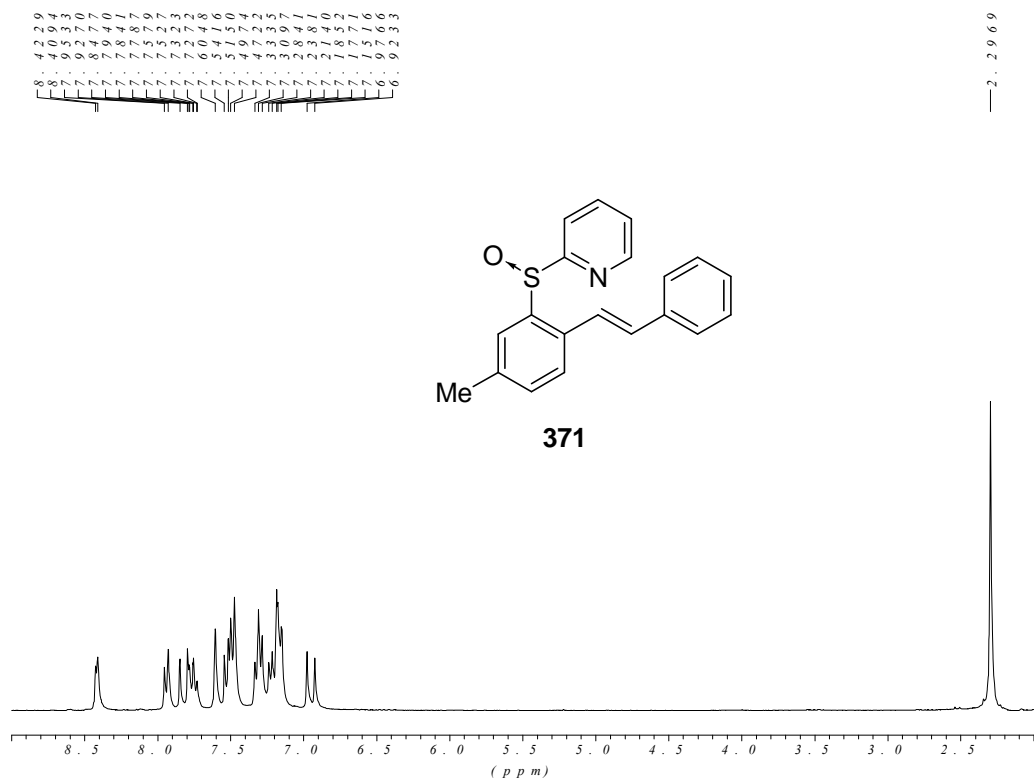


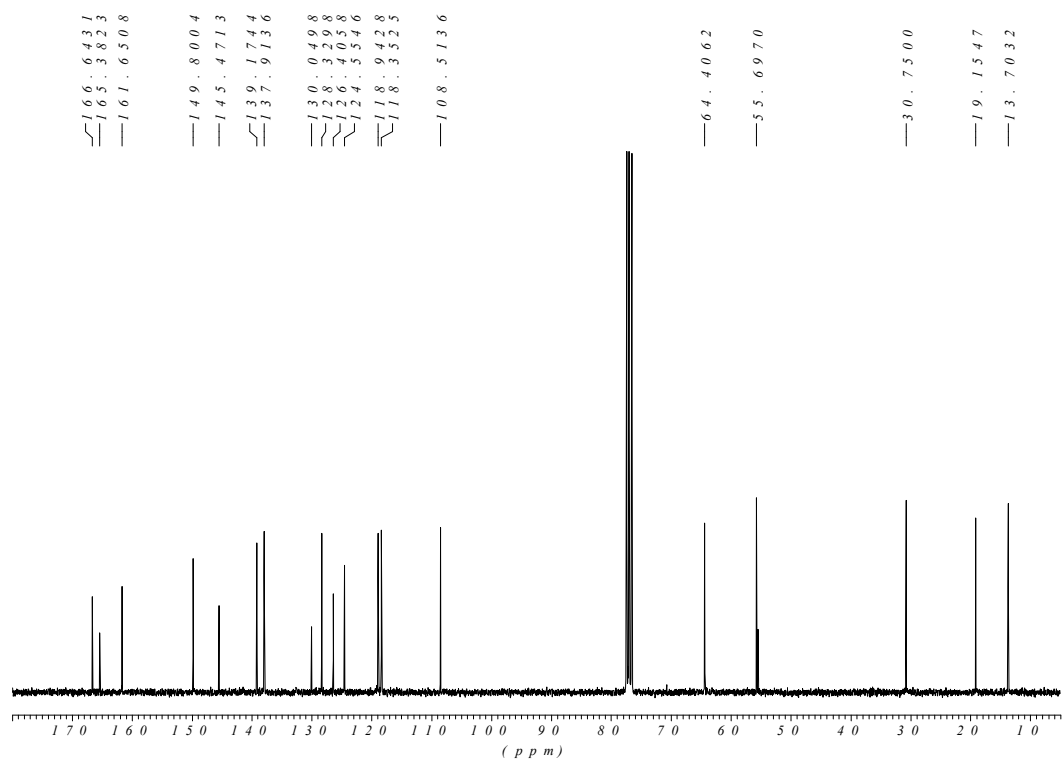
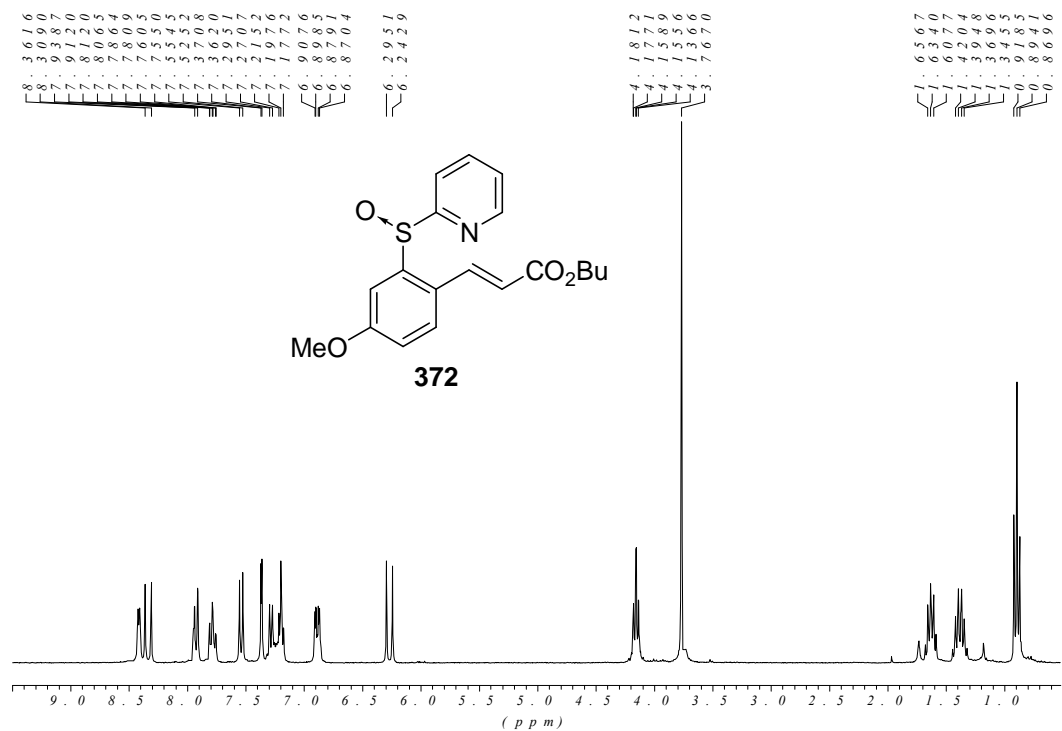


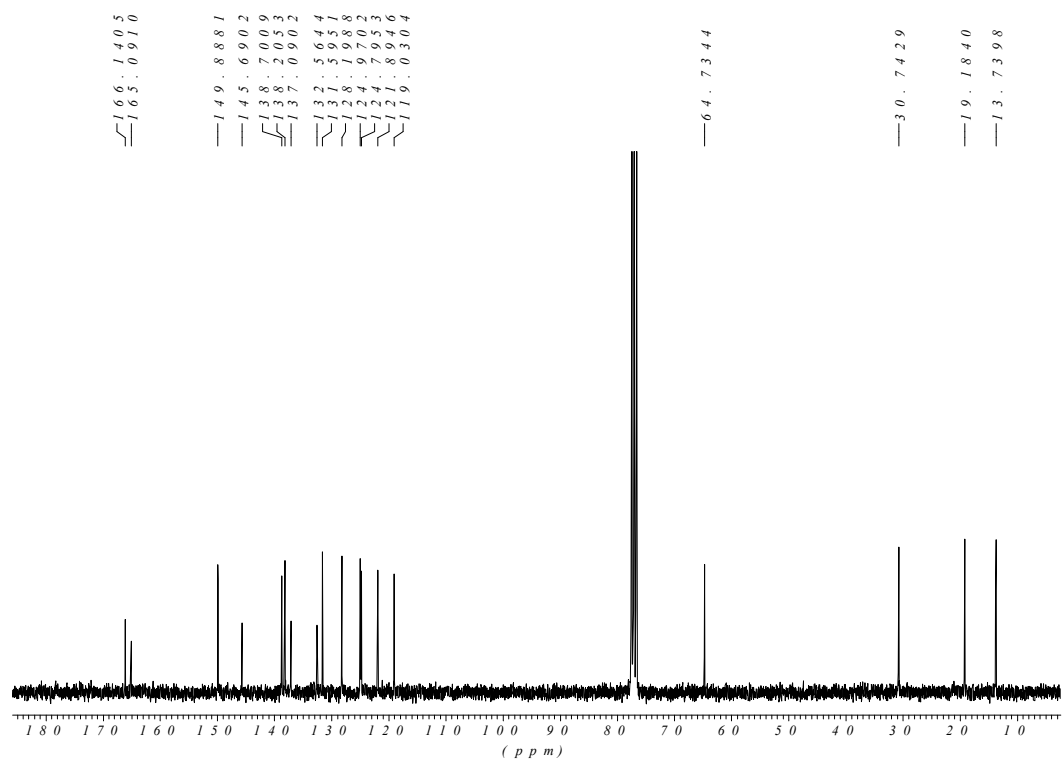
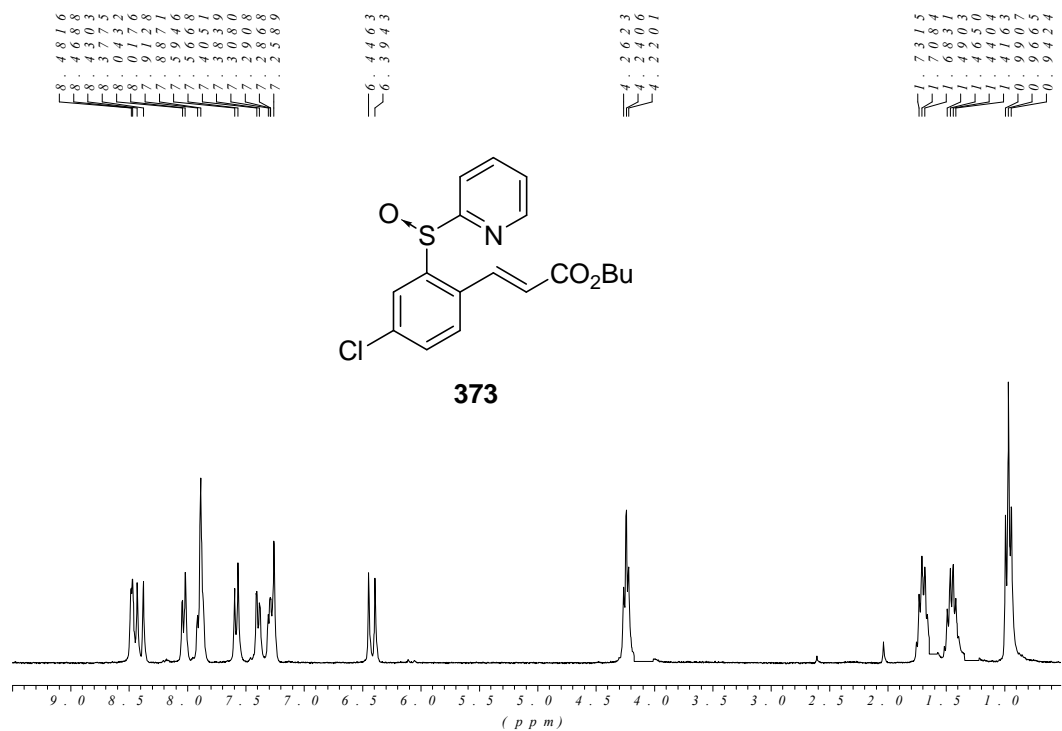


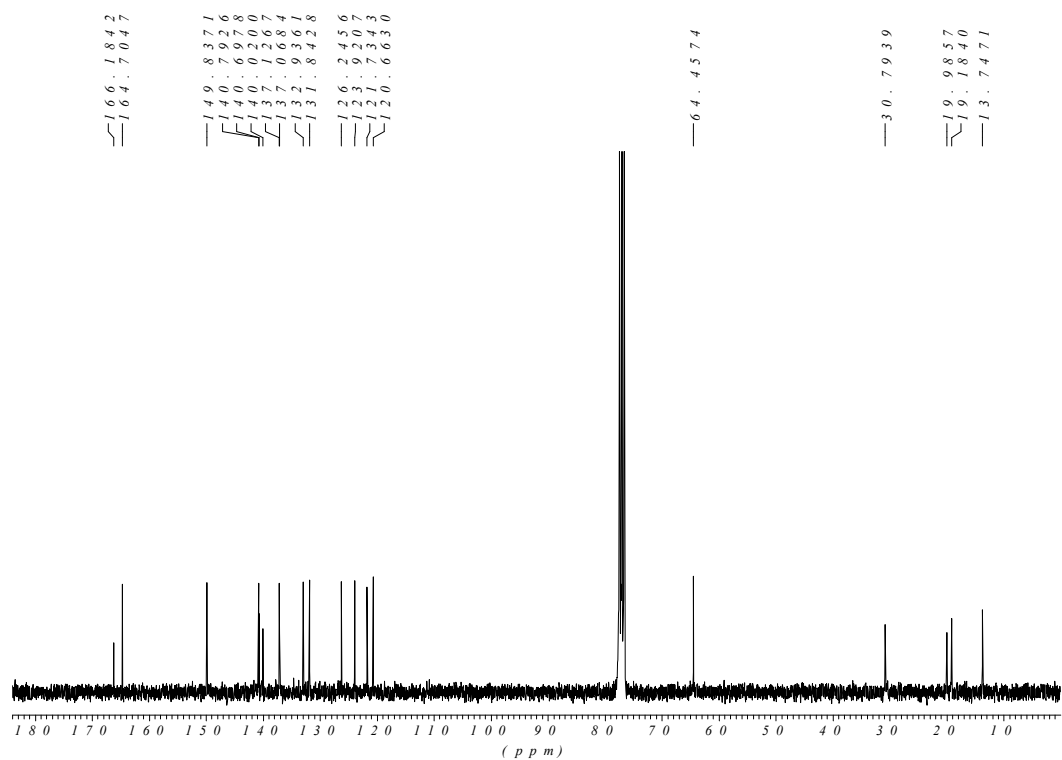
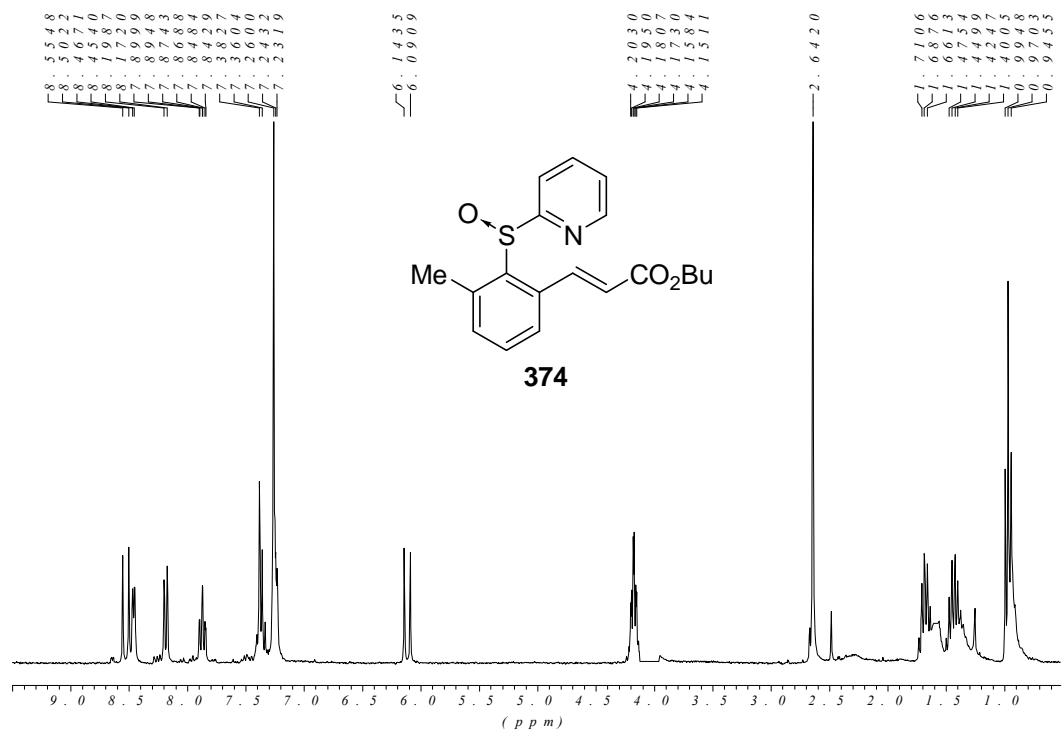


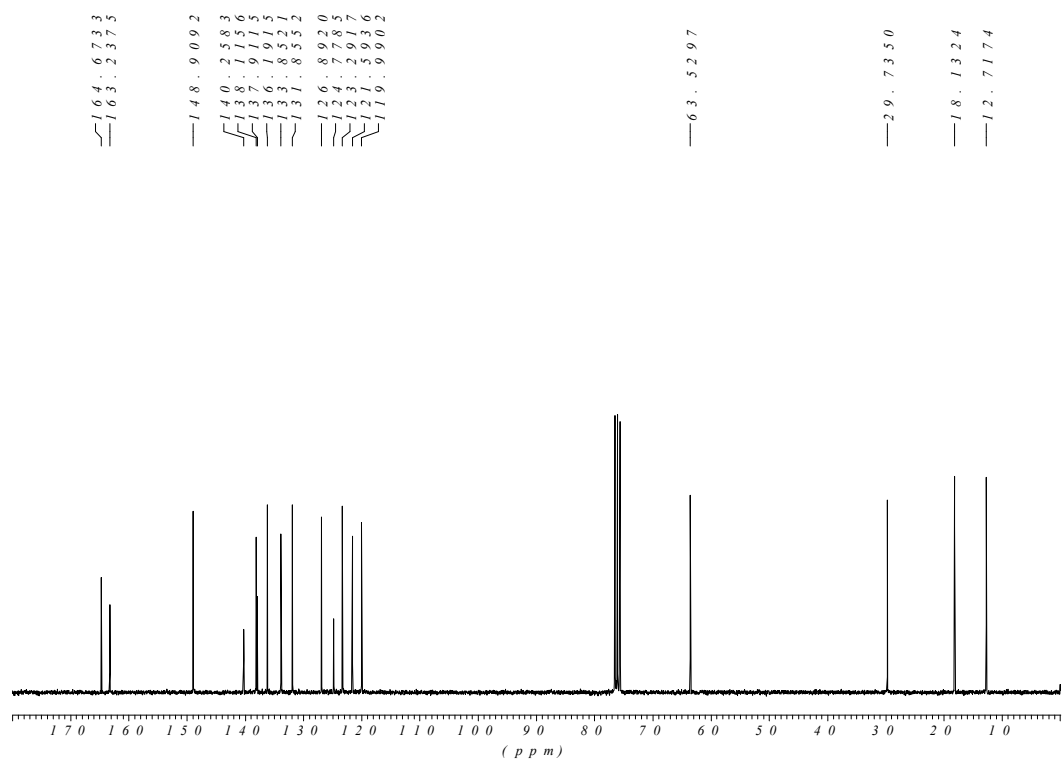
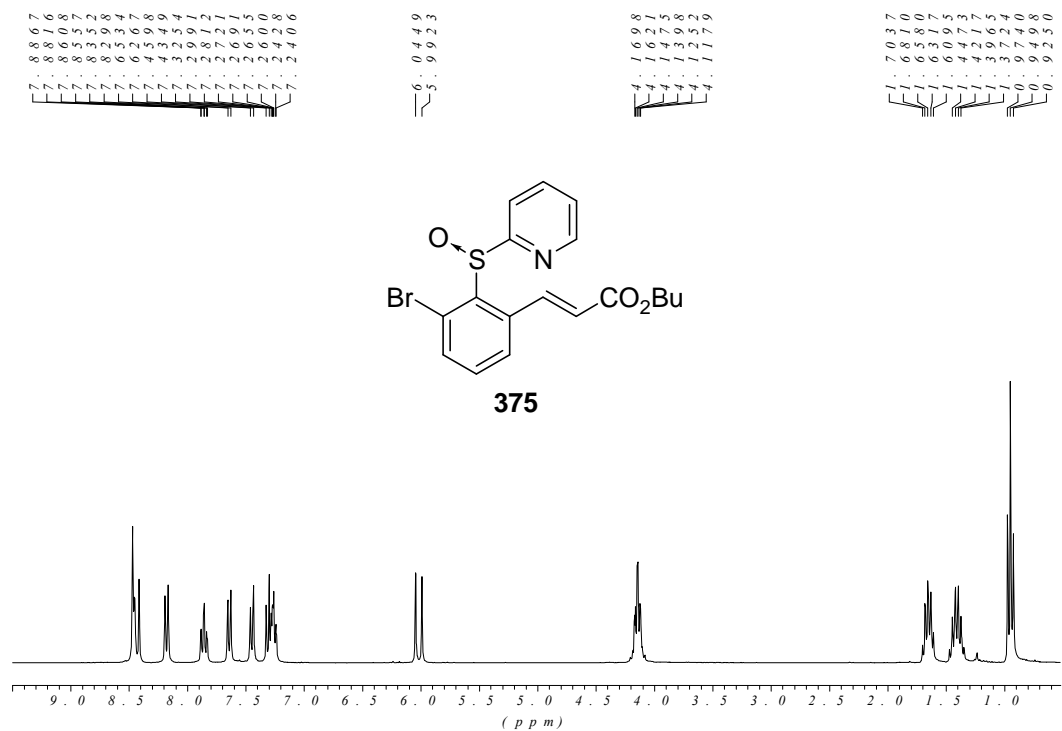


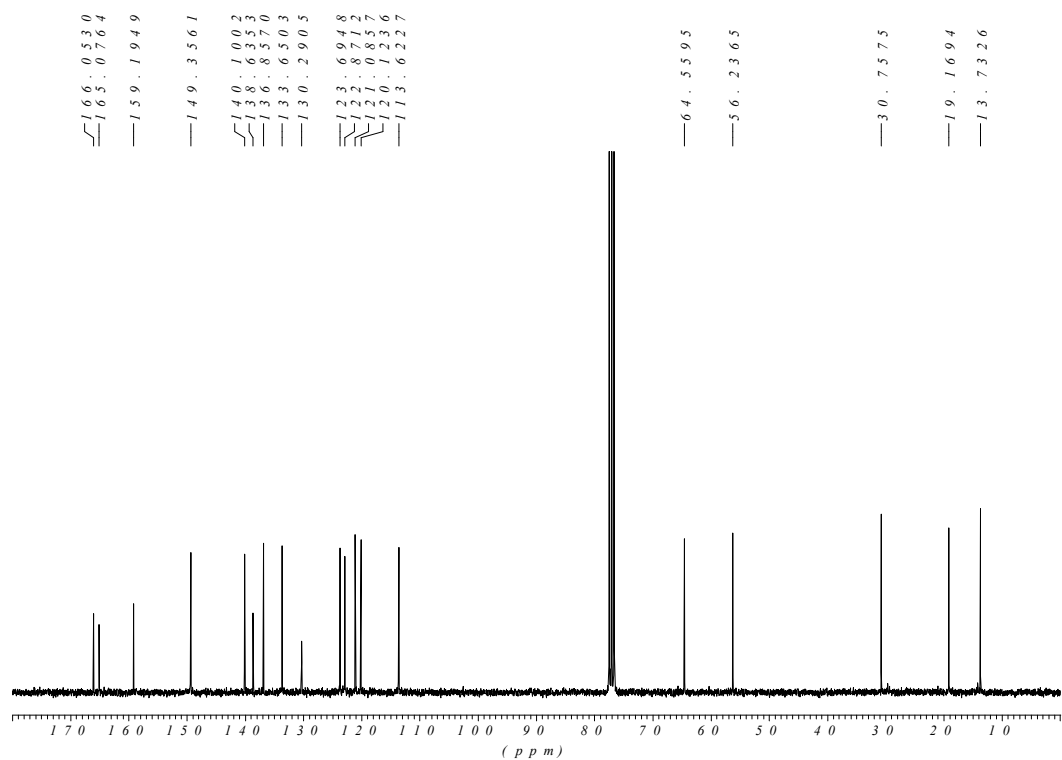


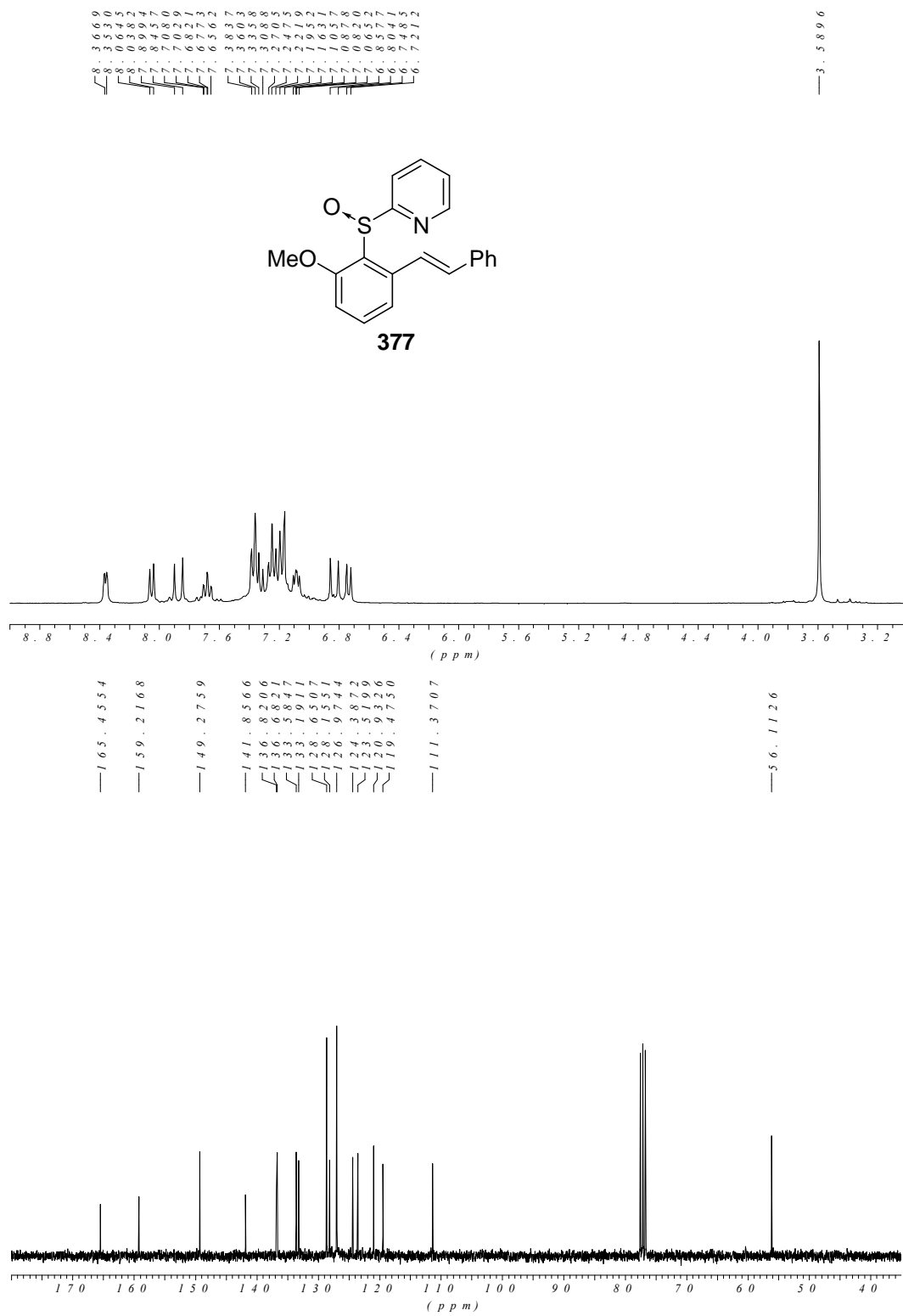


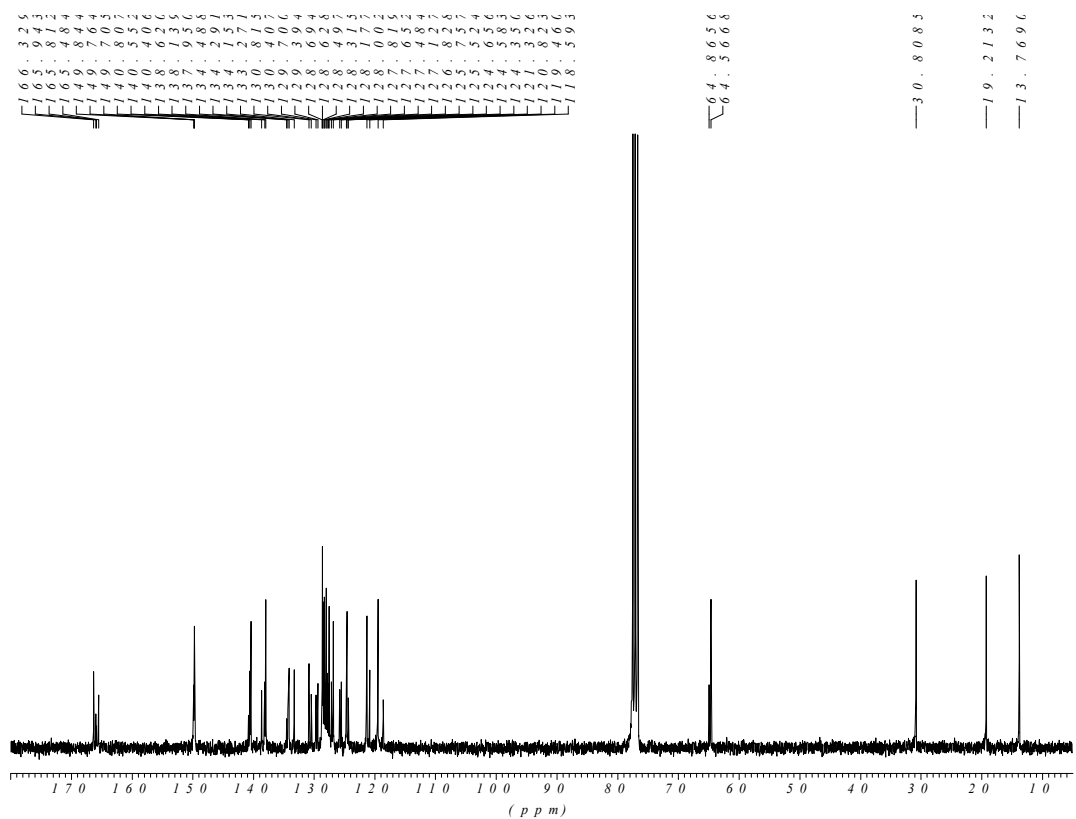


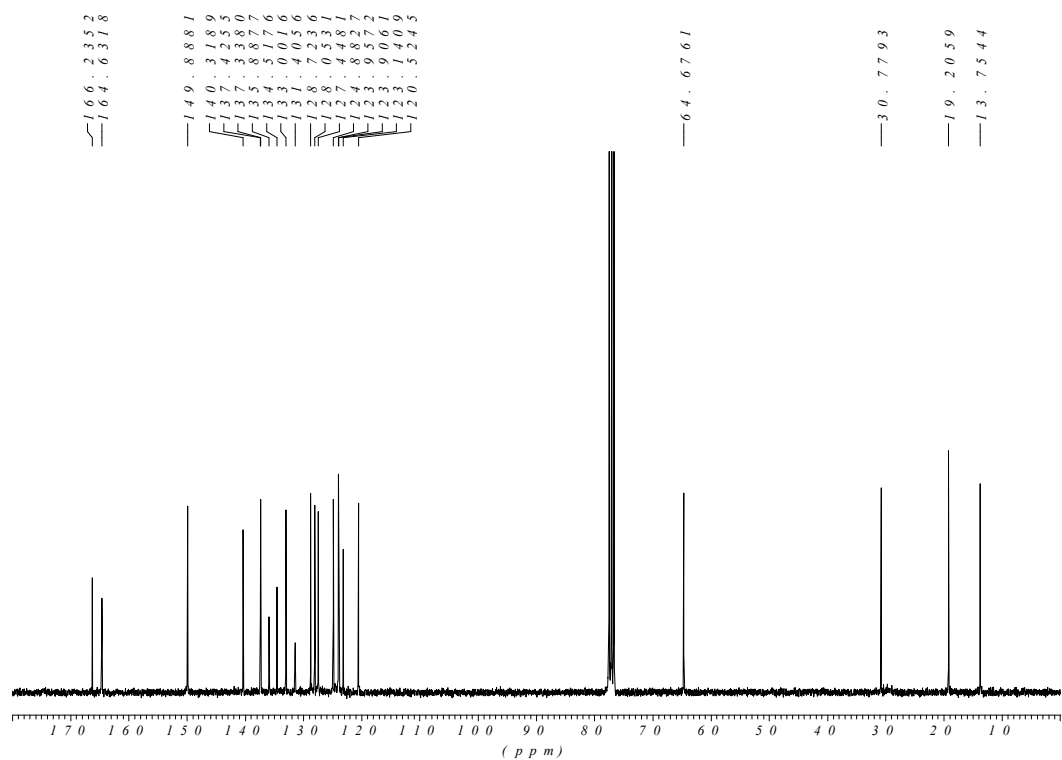


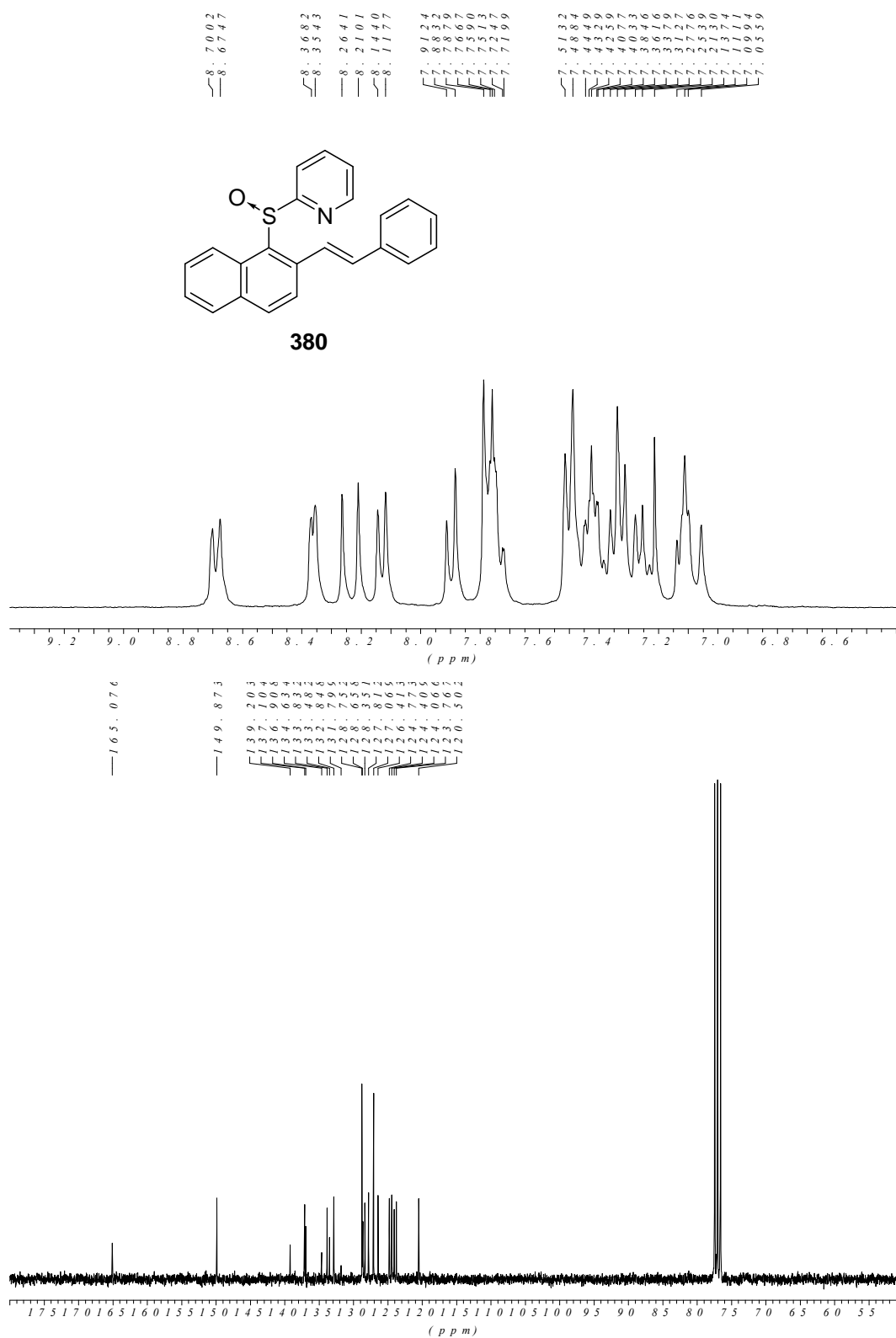


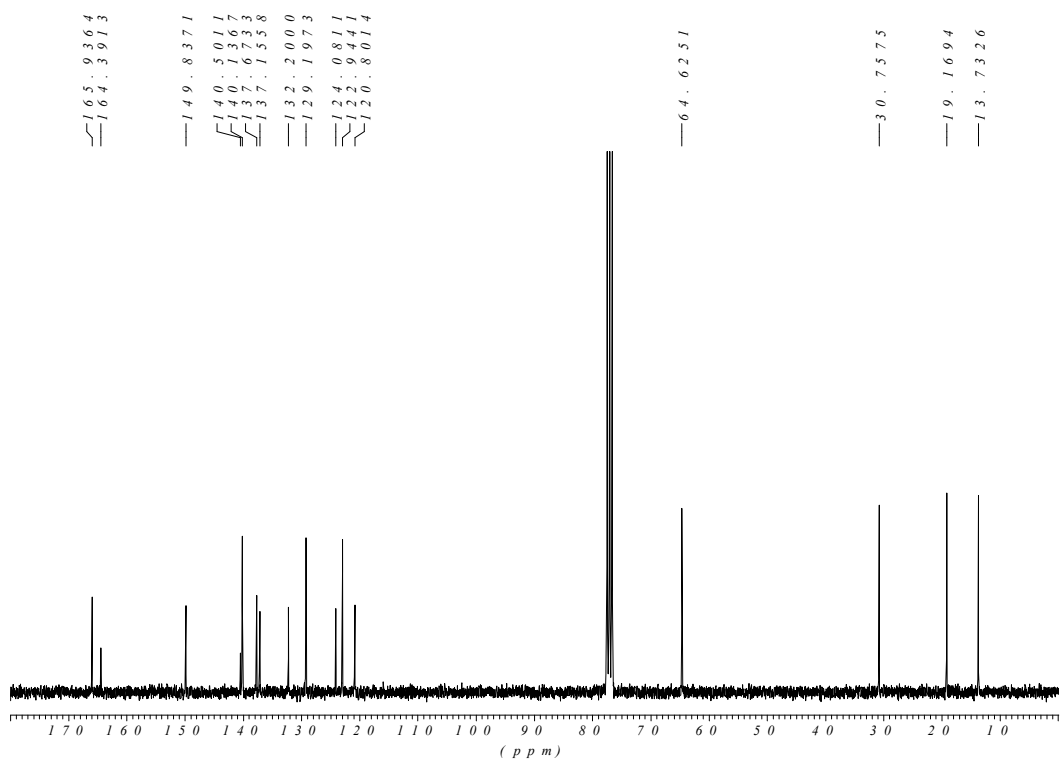
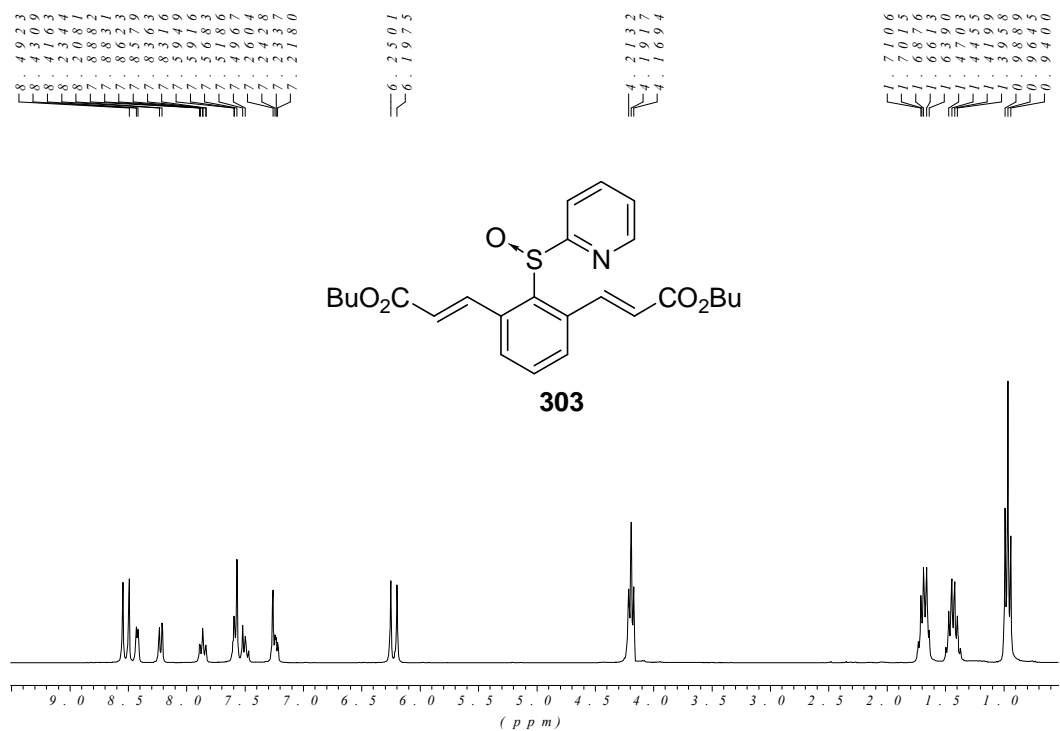


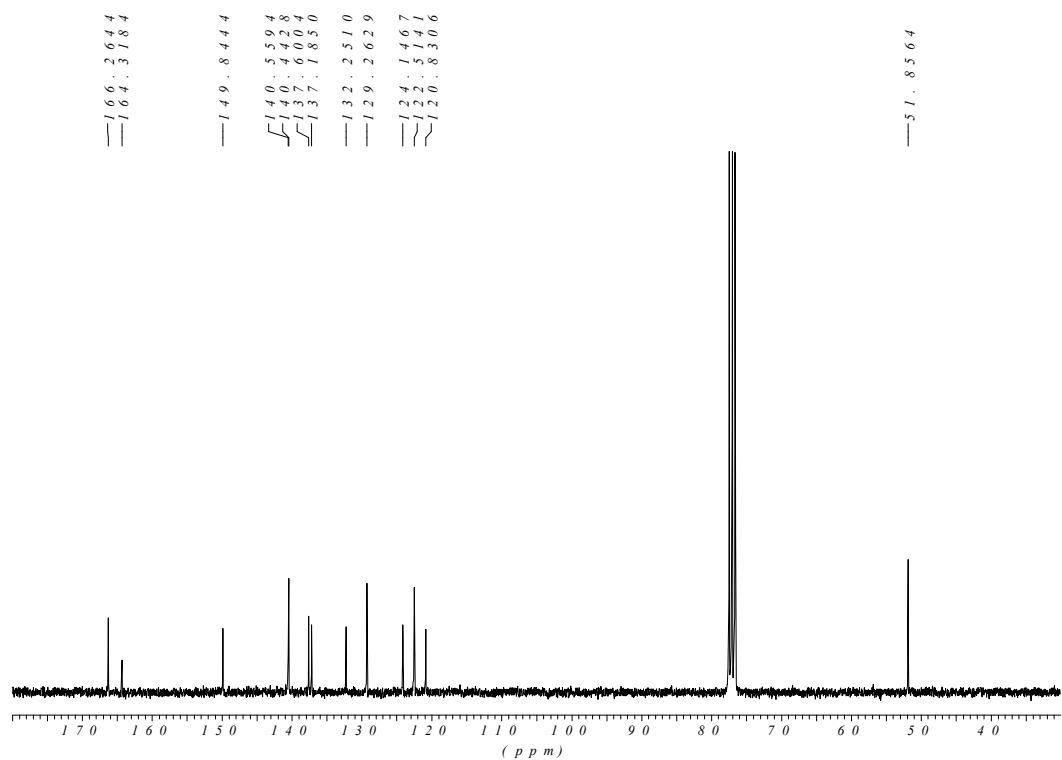


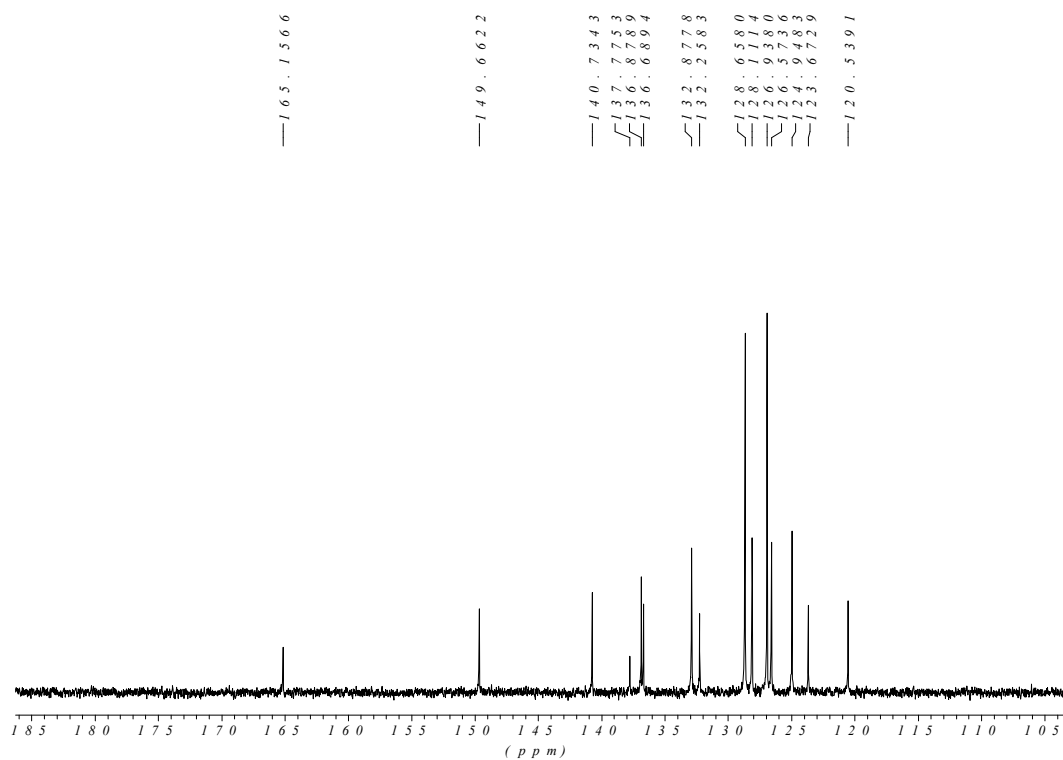
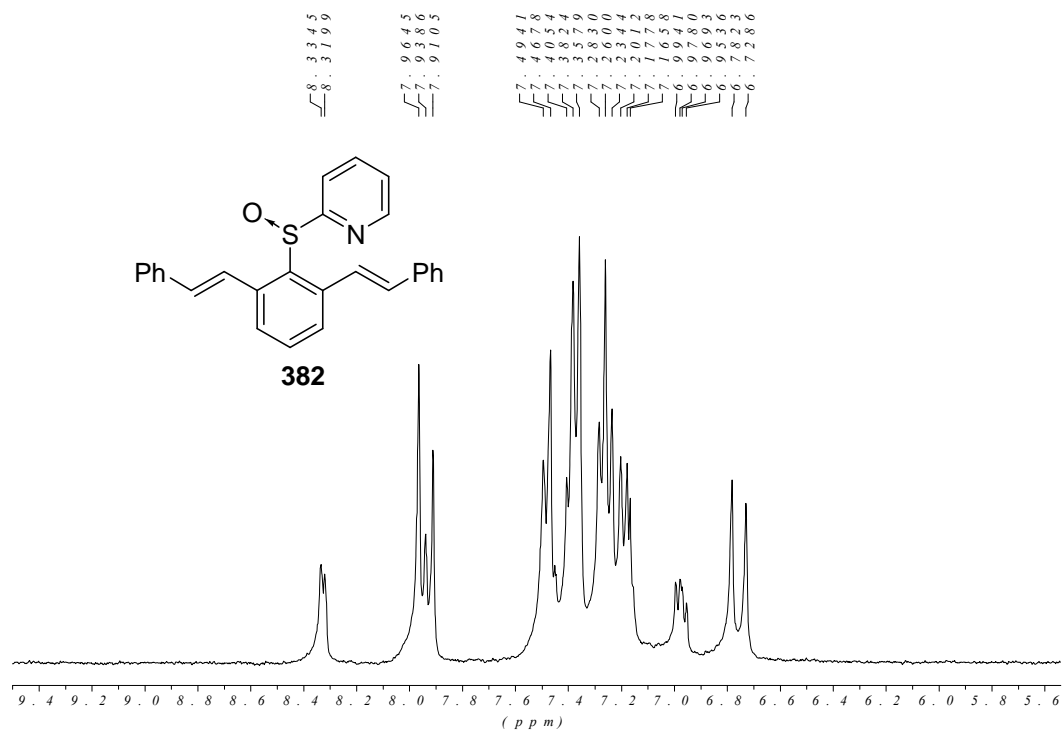


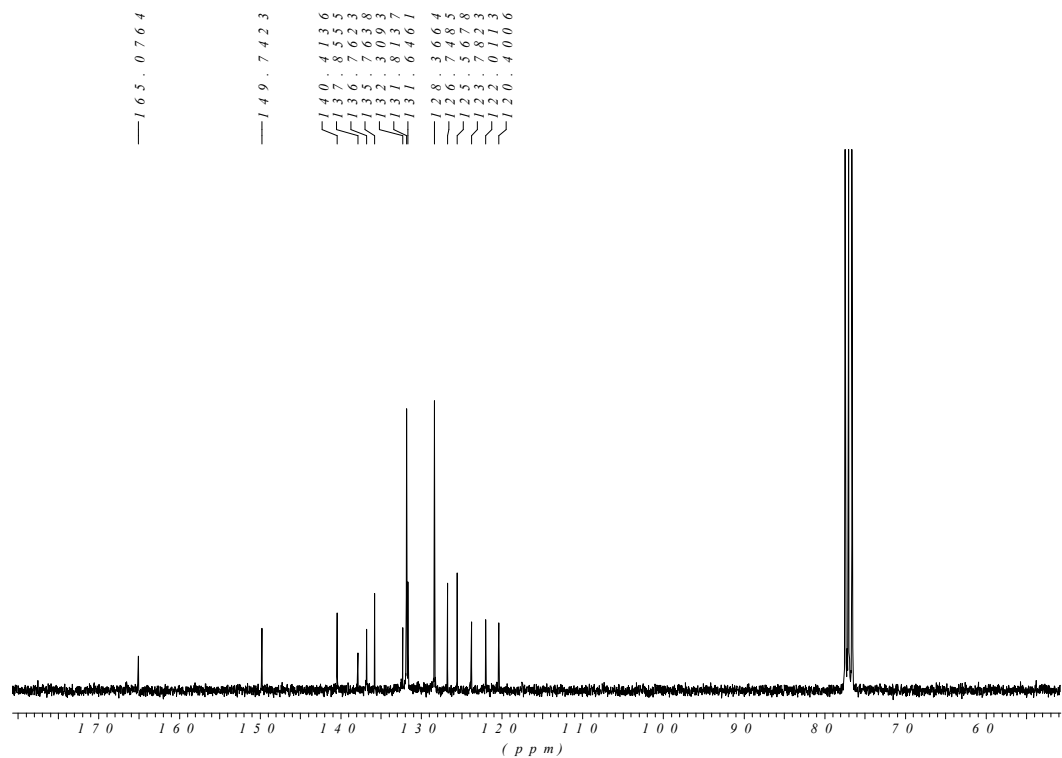
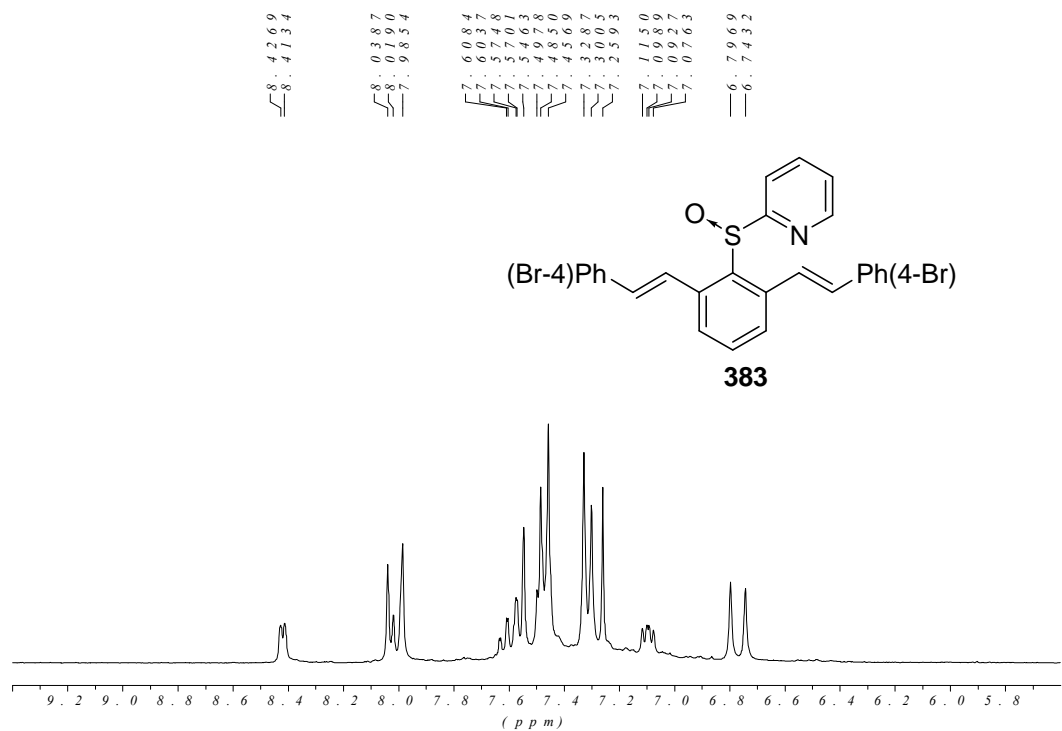




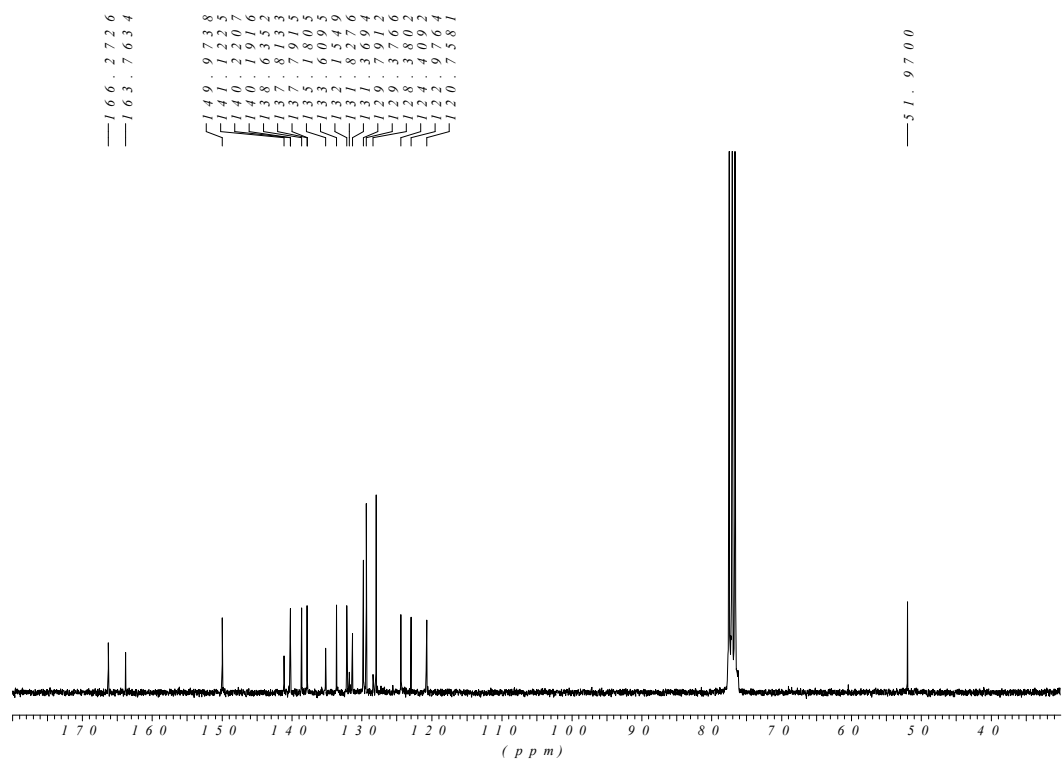


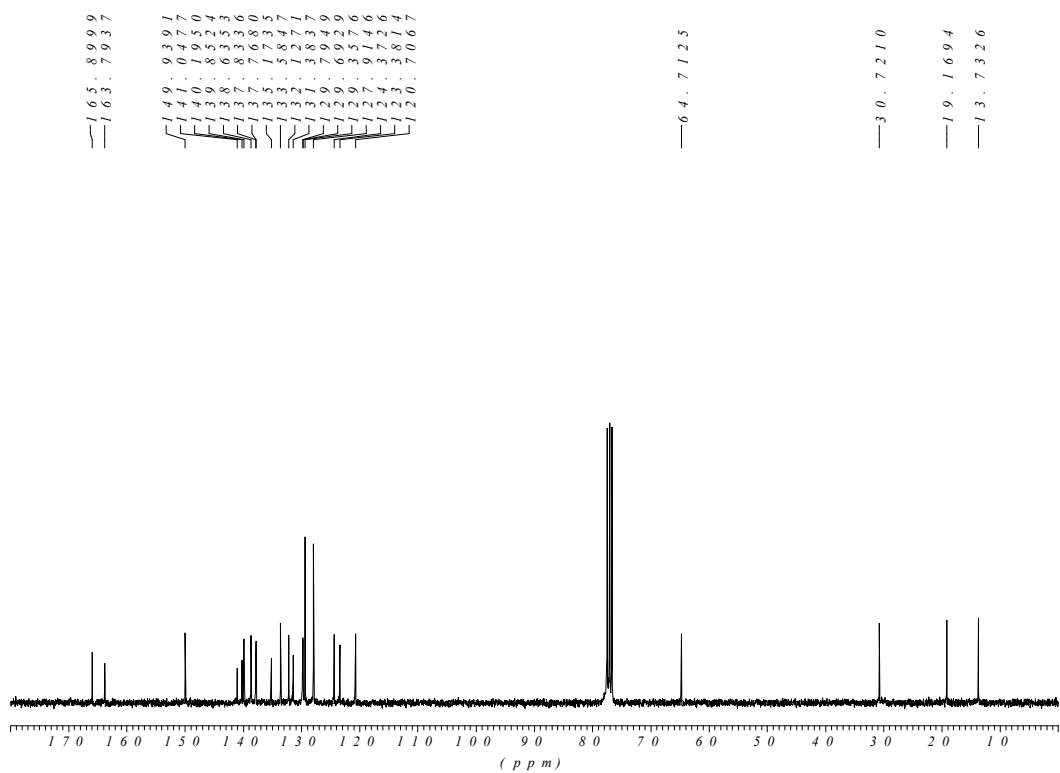
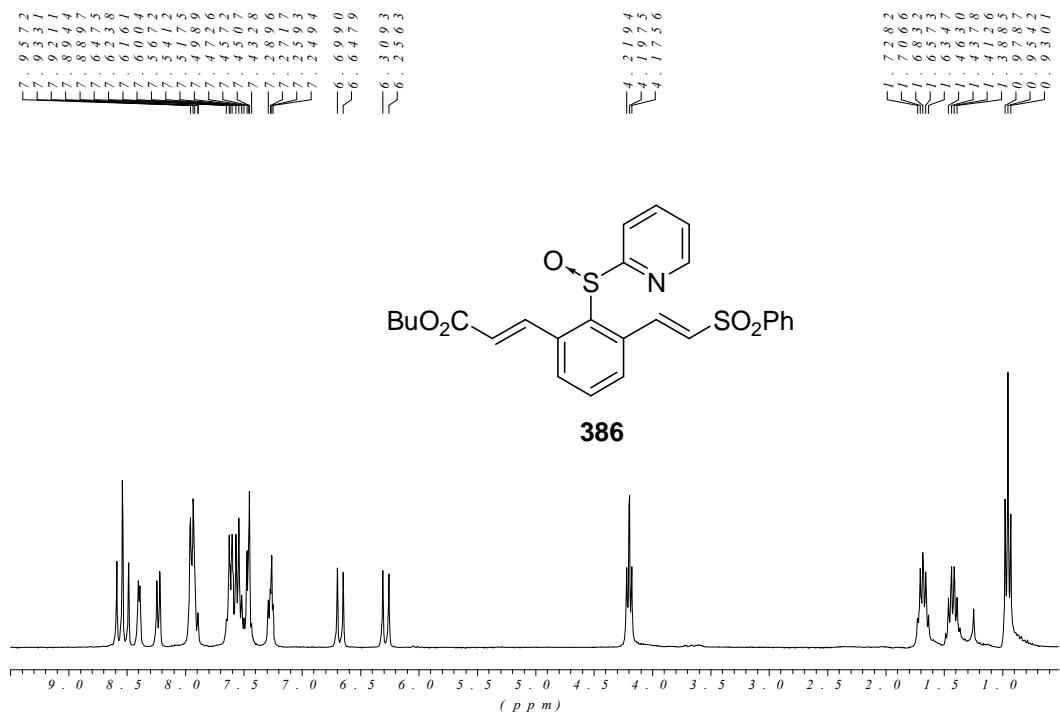


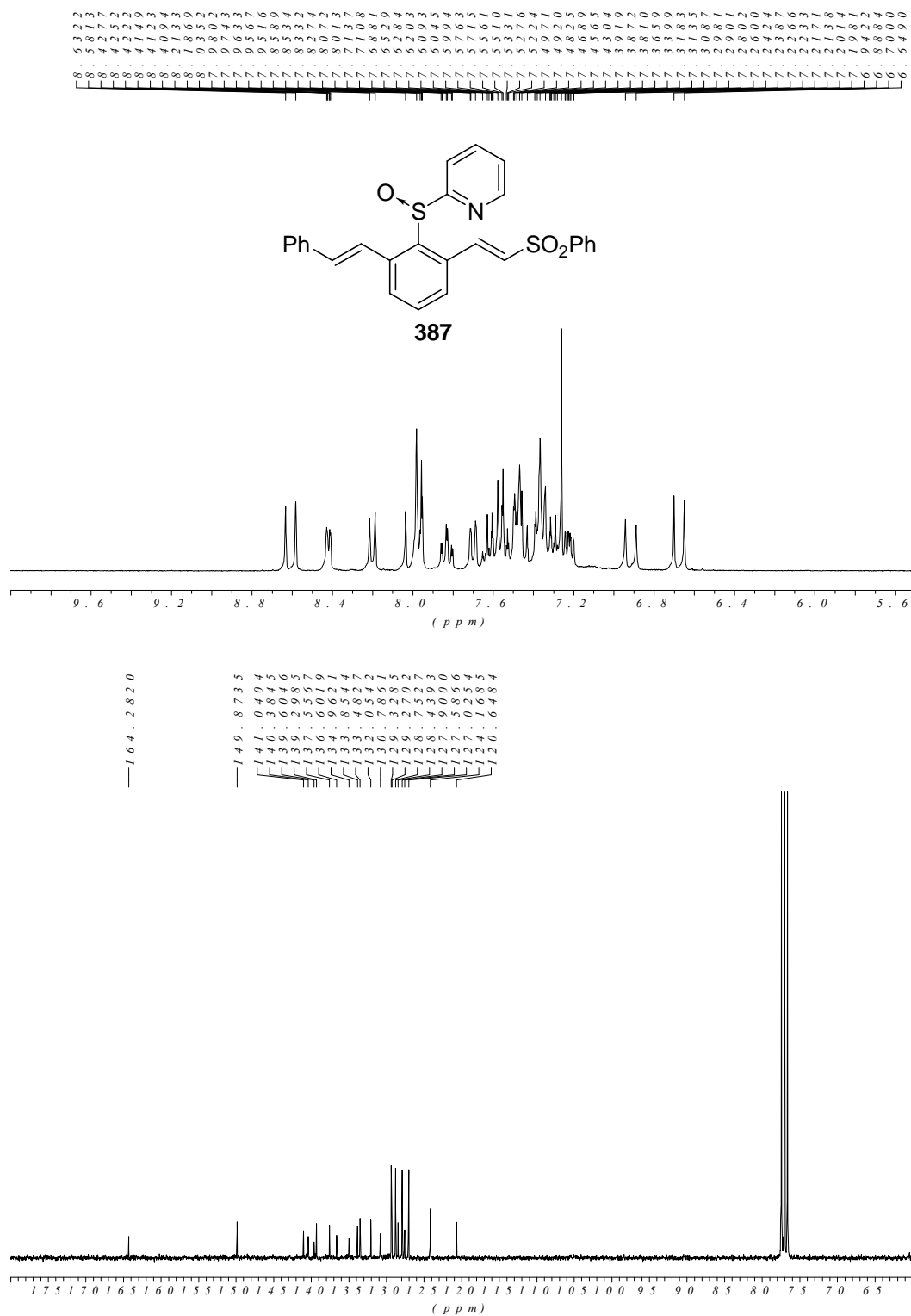


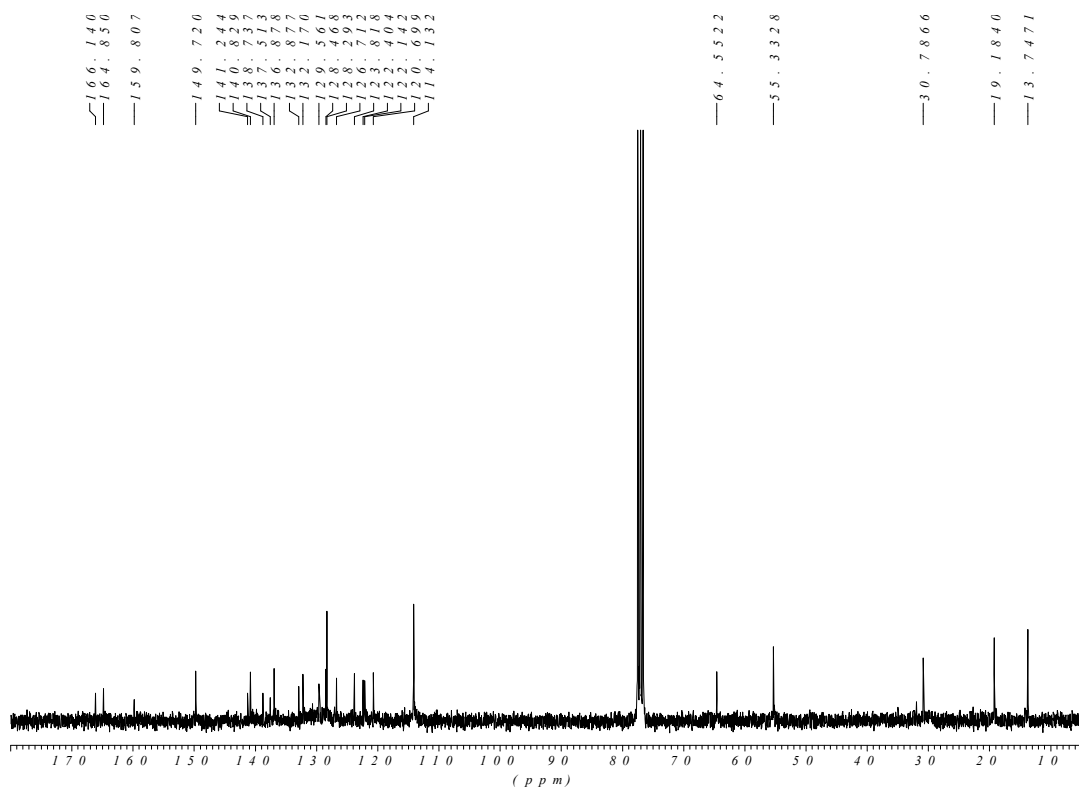
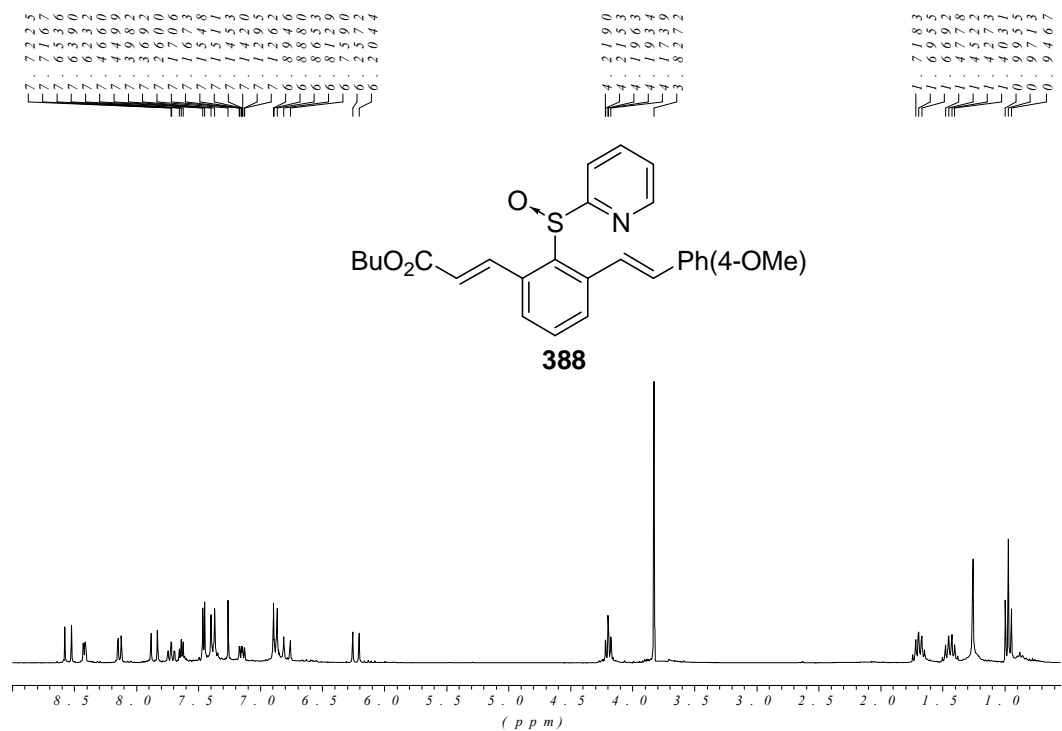


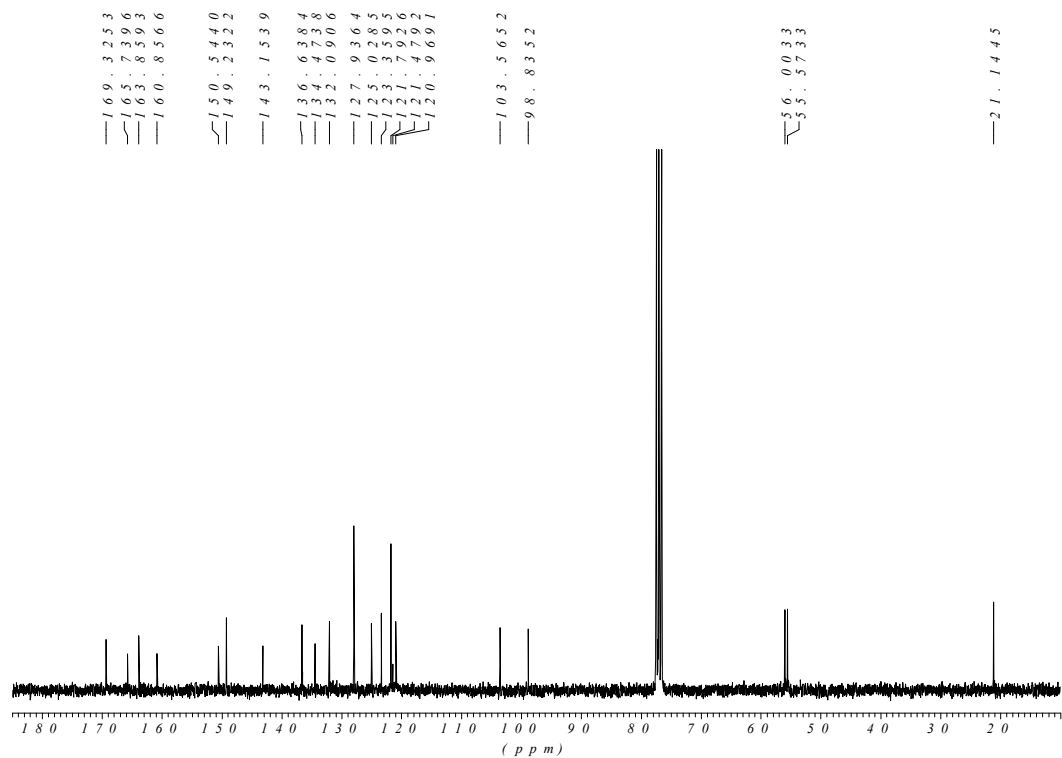
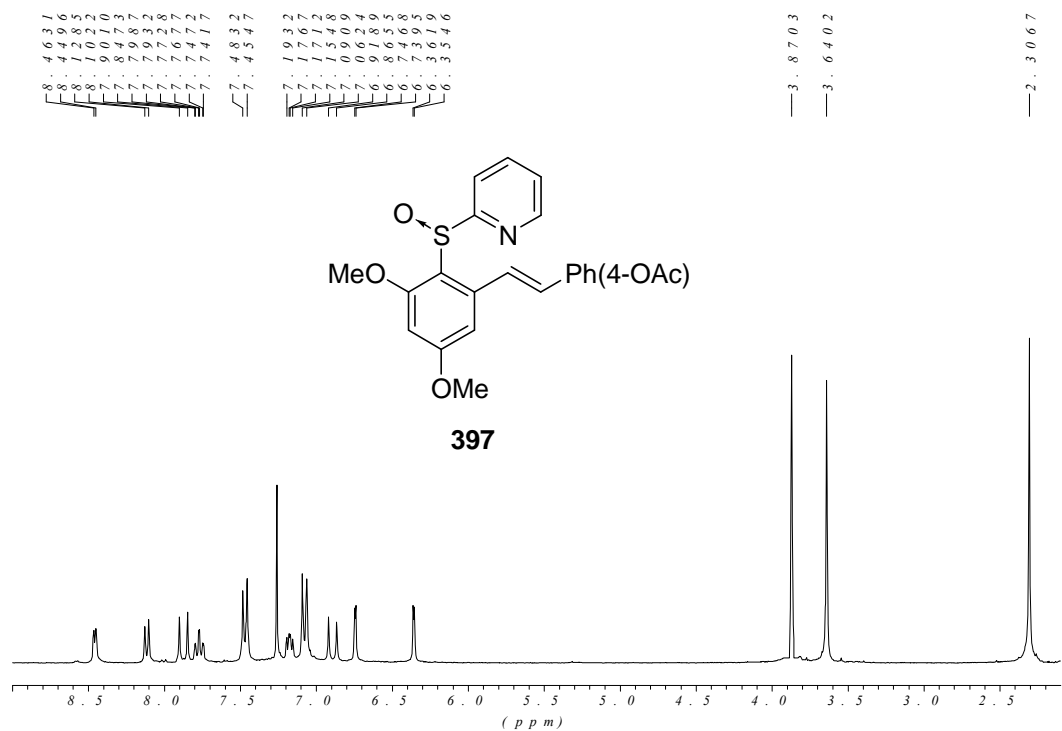


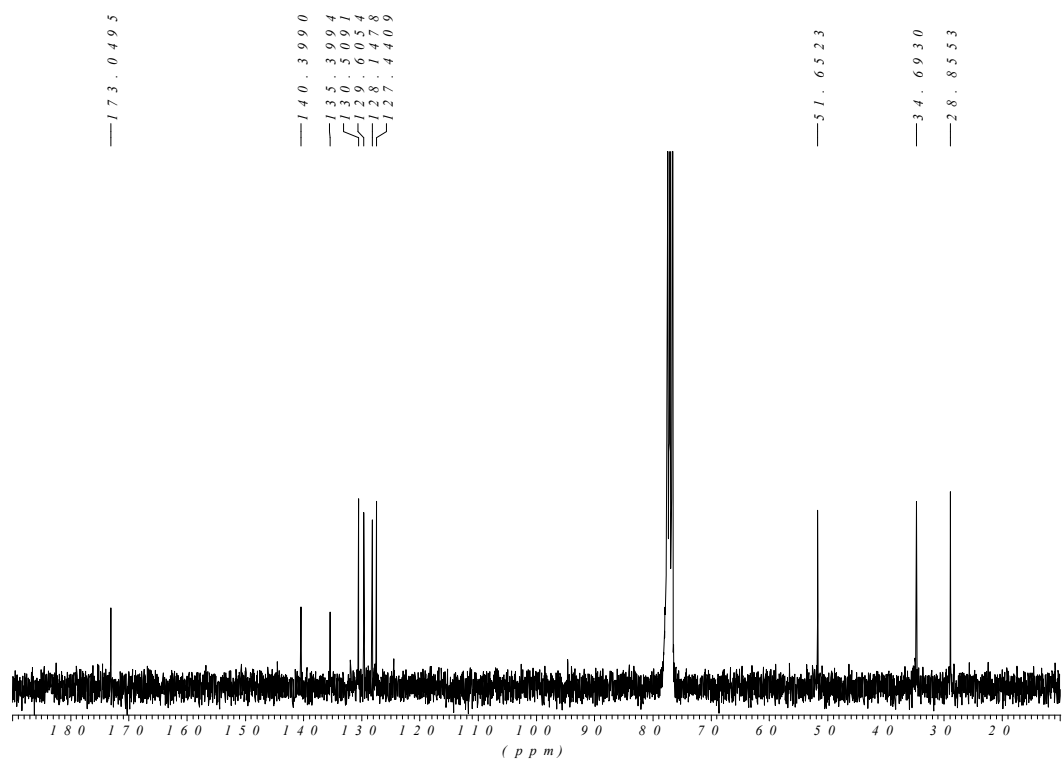
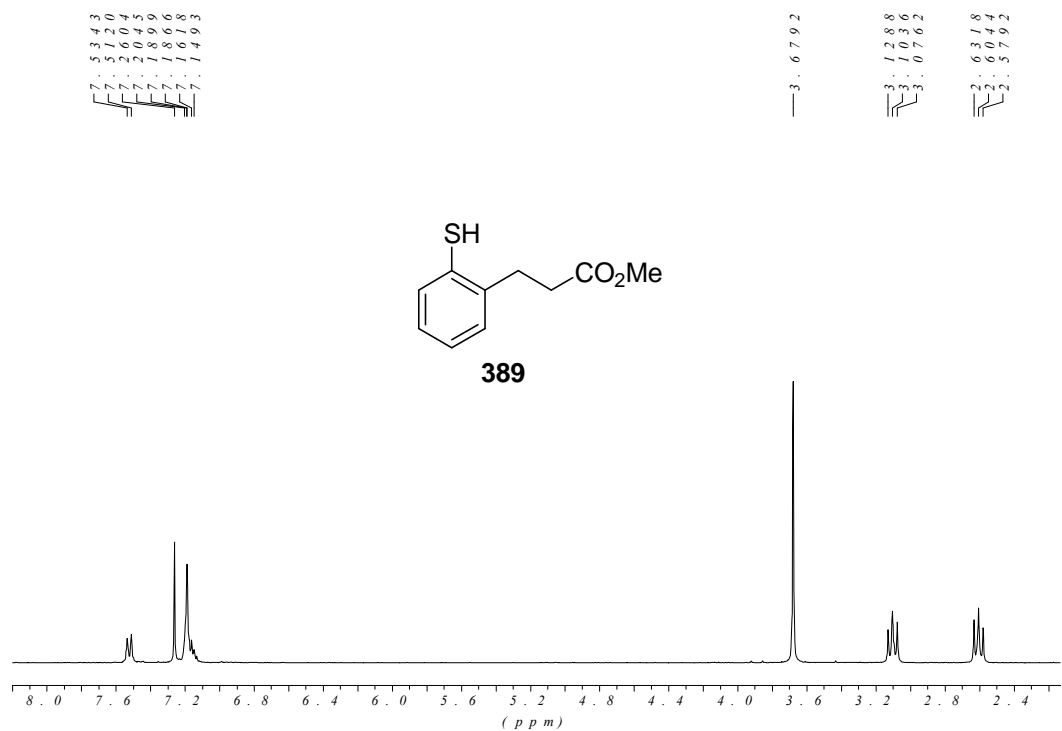






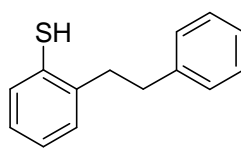






5.902
3.798
3.772
3.713
3.003
2.919
2.607
2.431
2.100
1.896
1.779
1.654
1.460

1.447
1.206
1.096
0.916
0.626
0.461
0.314
0.080



390

